

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina



**ESTUDIO DE LA REACCIÓN INFLAMATORIA DE LA
MUCOSA NASAL FRENTE A UN EXTRACTO DE TABACO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María Belén de Mateo Hernández

Bajo la dirección de los doctores
Francisco Javier Gómez de Terreros y Sánchez
Tomás Chivato Pérez
Carlos Gutiérrez Ortega

Madrid, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA REACCIÓN INFLAMATORIA DE LA MUCOSA
NASAL FRENTE A UN EXTRACTO DE TABACO**

M^a Belén de Mateo Hernández

Madrid 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**ESTUDIO DE LA REACCIÓN INFLAMATORIA DE LA MUCOSA
NASAL FRENTE A UN EXTRACTO DE TABACO**

**Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía presentada
por:**

Dña. M^a Belén de Mateo Hernández

Directores:

**Dr. D. Francisco Javier Gómez de Terreros y Sánchez
Profesor Emérito de la Universidad Complutense de Madrid**

**Dr. D. Tomás Chivato Pérez
Profesor Asociado de la Universidad San Pablo CEU**

**Dr. D. Carlos Gutiérrez Ortega
Profesor Asociado de la Universidad Alfonso X El Sabio**

Madrid 2011

A mi marido, a mis hijos, a mis padres

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Gómez de Terreros sin cuyo empuje, generosidad y fe ciega en la victoria esta tesis no habría visto la luz.

Al Dr. Tomás Chivato Pérez por su acertada orientación y sobre todo por su amistad.

Al Dr. Gutiérrez Ortega por su paciencia y sus esfuerzos para descifrarme el complejo mundo de la estadística.

Al Dr. Laguna por desenterrar viejas aspiraciones y por la confianza que me demostró.

A todos los integrantes del actual Servicio de Alergia del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla", al Dr. Fernández López, por facilitarme la realización del presente trabajo, a mis compañeros médicos por su comprensión, a las DUEs, Beatriz, Paloma, Esperanza y Pepa por su insustituible colaboración y a las Auxiliares, Ana, Concha, Goyi y Maribel por su ayuda.

Al Dr. Almela y al Dr. Carnés, quienes me introdujeron en el mundo de la Alergología y me acompañaron en mis primeros pasos en la especialidad. Al Dr. Gómez por su aprecio y trato sincero.

A las Dras. Teresa Sanz y M^a Ángeles Aumente y al personal de Urgencias del Laboratorio Central, por su disposición siempre amable y eficaz.

A todo el Servicio de Inmunología del "Gómez Ulla", en especial a la Dra. Carmen Jiménez por sus gestiones y a Esmeralda Ibáñez, técnico de laboratorio, sin cuyo esfuerzo no habría sido posible este trabajo.

Al Servicio de Anatomía Patológica de mi Hospital, en especial al Dr. de Agustín y a la ATL Noemí Holgado por su trabajo, inasequible al desaliento.

Al Dr. Borja Bartolomé del laboratorio Bial-Arístegui, por facilitarme el extracto de tabaco, imprescindible para llevar a cabo la investigación.

Al Dr. Jorge Martínez por sus consejos, en cualquier momento y situación y a Josefina Ibero por su intervención en la resolución de problemas prácticos, ambos del laboratorio Phadia.

A mis alumnas de la Universidad San Pablo CEU, Salma Machan y Marta Abengózar, hoy ya médicos residentes, por su estímulo.

A todos los voluntarios, cuya generosidad hizo posible este trabajo. A los pacientes con rinitis atendidos durante estos años, pues han sido motivo de preocupación y acicate para el estudio continuo.

Al Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" al que considero mi segunda casa desde que entré como estudiante de Medicina en 1976.

A mis amigos, que no me regatearon una palabra de ánimo en los momentos difíciles.

Y en especial a Antonio, corrector implacable y sufridor estoico de todas las etapas de este proyecto, quiero agradecerle su apoyo, siempre incondicional, y su paciencia con mis cambios de humor y mi falta de tiempo. A mis padres les agradezco su cariño y los valores que supieron inculcarme, a mis hijos, su ayuda y ser el motor de mi vida.

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado mediante una beca otorgada por la Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

La Dra. Elisabeth Juniper, autora del cuestionario RQLQ de calidad de vida sobre rinoconjuntivitis, ha permitido su utilización de forma desinteresada para este trabajo.

Fe de erratas:

Página 96: en la quinta línea comenzando desde el final, donde dice (Anexo 6), no debe decir nada.

Página 111: en el apartado 4.8.1, donde dice El grado de tabaquismo entre los fumadores activos resultó ser **leve** en 6 casos (22,2%), **moderado** en 2 (7,4%) e **intenso** en 25 (70,4), debe decir: el grado de tabaquismo entre los fumadores activos resultó ser **leve** en 6 casos (22,2%), **moderado** en 2 (7,4%) e **intenso** en 19 (70,4).

Página 139: en el quinto párrafo, donde dice 1.200 debe decir 1.020. En la línea 10 donde pone 135, no debe haber nada.

Página 140: tercer párrafo, segunda línea, donde dice 9% debe decir 7%. A continuación donde dice ningún caso en el grupo control debe decir un caso en el grupo control (2,5%).

ÍNDICE

ABREVIATURAS	6
GLOSARIO	9
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. TABAQUISMO	13
1.1.1. Concepto y Prevalencia	13
1.1.2. El Tabaco	16
1.1.3. Impacto del Uso del Tabaco en la Salud	25
1.1.4. Tabaco y Sistema Inmune	30
1.1.5. Tabaco y Patología Laboral	31
1.1.6. Tabaco y Fosas Nasales	33
1.1.7. Tabaco y Alergia	35
1.2. RINITIS	43
1.2.1. Recuerdo Anatomofuncional de las Fosas Nasales	43
1.2.2. Concepto de Rinitis	56
1.2.3. Clasificación de la Rinitis	58
1.2.4. Importancia de la Rinitis	61
1.2.5. Rinitis Alérgica	64
1.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	74
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	76
2.1. HIPÓTESIS	77
2.2. OBJETIVOS	77
2.2.1. Principal	77
2.2.2. Secundarios	77
3. POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS	78
3.1. POBLACIÓN	79
3.1.1. Diseño del estudio	79
3.1.2. Población	79
3.1.3. Selección de pacientes	79
3.1.4. Muestreo	80
3.1.5. Tamaño muestral	80
3.1.6. Variables	80
3.2. MATERIAL	84
3.2.1. Material no fungible	84
3.2.2. Reactivos	86
3.2.3. Material fungible	89
3.2.4. Otro material	90
3.3. MÉTODOS	90
3.3.1. Cronograma. Organización general del trabajo	90
3.3.2. Recogida de datos	91
3.3.3. Recogida de muestras de sangre	92
3.3.4. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata	92
3.3.5. Espirometría forzada	94
3.3.6. Provocación nasal con extracto de hoja fresca de tabaco	94

3.3.7. Medida de la resistencia nasal.....	96
3.3.8. Lavado nasal	97
3.3.9. Estudio celular de la muestra de líquido de lavado nasal.....	98
3.3.10. Determinación de mediadores	99
3.3.11. Análisis estadístico:	104
4. RESULTADOS.....	105
4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA ESTUDIADA	106
4.2. EDAD.....	107
4.3. SEXO.....	107
4.4. ACTIVIDAD LABORAL	107
4.5. CONCENTRACIÓN DE IgE Sérica Total.....	108
4.5.1. Valores descriptivos globales de la IgE total en suero	108
4.5.2. Comparación de IgE total en suero en los grupos estudiados	108
4.6. CONCENTRACIÓN DE ECP EN SUERO	109
4.6.1. Valores descriptivos globales de ECP en suero.....	109
4.6.2. Comparación de ECP en suero en los grupos estudiados	109
4.7. DATOS RELATIVOS A LA RINITIS CRÓNICA IDIOPÁTICA	110
4.7.1. Grado de rinitis.....	110
4.7.2. Calidad de vida	110
4.8. DATOS RELATIVOS AL CONSUMO DE TABACO.....	110
4.8.1. Características del grupo fumadores activos	111
4.8.2. Características del tabaquismo en los exfumadores	111
4.8.3. Datos acerca de los fumadores pasivos.....	111
4.9. RINITIS ALÉRGICA POR SENSIBILIZACIÓN A POLEN (RAP)	112
4.9.1. Resultado de las pruebas cutáneas con extracto de pólenes	113
4.9.2. Resultado de las pruebas cutáneas con extracto de látex	113
4.10. SÍNTOMAS EN PRESENCIA DE HUMO AMBIENTAL DE TABACO (SHAT).....	114
4.11. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES	115
4.11.1. Rinitis crónica idiopática y tabaquismo	115
4.11.2. Rinitis crónica idiopática y rinitis por alergia a polen.....	115
4.11.3. Rinitis crónica idiopática y síntomas con humo ambiental del tabaco.....	116
4.11.4. Tabaquismo y rinitis por alergia a polen.....	116
4.11.5. Tabaquismo y síntomas con el humo ambiental del tabaco	116
4.11.6. Rinitis por alergia a polen y SHAT	117
4.12. CAPACIDAD DEL EXTRACTO DE TABACO PARA GENERAR INFLAMACIÓN EN LA MUCOSA NASAL	117
4.12.1. Resultado de la provocación y rinitis crónica idiopática.	117
4.12.2. Resultado de la provocación y tabaquismo	118
4.12.3. Resultado de la provocación y rinitis por sensibilización a polen	118
4.12.4. Resultado de la provocación nasal y SHAT	119
4.13. UTILIDAD DE LA MEDIDA DE ALBÚMINA EN LAVADO NASAL (LN) PARA EVALUAR LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN	119
4.13.1. Valores descriptivos globales de la concentración de albúmina	119
4.13.2. Concentración de albúmina y resultado de la provocación nasal.....	119
4.13.3. Cambios en la concentración de albúmina en los distintos grupos	120

4.14. ESTUDIO DEL MECANISMO IgE DEPENDIENTE EN LA INFLAMACIÓN NASAL POR EXTRACTO DE TABACO	121
4.14.1. Prueba cutánea (PC) a tabaco.....	121
4.14.2. IgE específica a hoja de tabaco	122
4.14.3. IgE total en lavado nasal	124
4.15. PARTICIPACIÓN DEL EOSINÓFILO EN LA INFLAMACIÓN NASAL PROVOCADA POR EL EXTRACTO DE TABACO.....	126
4.15.1. ECP en lavado nasal. Valores descriptivos.	126
4.15.2. Variación en la concentración de ECP y provocación nasal	126
4.16. PARTICIPACIÓN DEL MASTOCITO EN LA INFLAMACIÓN NASAL PROVOCADA POR EL EXTRACTO DE TABACO.....	127
4.16.1. Triptasa en lavado nasal. Valores descriptivos	127
4.16.2. Variación de la concentración de triptasa y provocación nasal	128
4.16.3. Características de los casos en los que se detectó triptasa en el LN	128
4.17. PARTICIPACIÓN DEL NEUTRÓFILO EN LA INFLAMACIÓN NASAL DEBIDA AL EXTRACTO DE TABACO	129
4.17.1. MPO del neutrófilo en lavado nasal. Valores descriptivos.....	129
4.17.2. Variación en la MPO del neutrófilo y provocación nasal	130
4.18. COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES DE ACTIVACIÓN CELULAR EN LAVADO NASAL EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS	130
4.19. ESTUDIO CITOLÓGICO DE LAS MUESTRAS DE LAVADO NASAL.....	131
4.20. CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS CON IgE A TABACO	132
5. DISCUSIÓN	134
6. CONCLUSIONES	148
7. ANEXOS	150
8. BIBLIOGRAFÍA	171

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Composición de la planta del tabaco.....	18
Tabla 2: Componentes más importantes del humo del tabaco	23
Tabla 3: Composición de la <i>p-glicoproteína</i> del tabaco	24
Tabla 4: Diagnóstico diferencial de la rinitis.....	57
Tabla 5: Clasificación de la rinitis.....	59
Tabla 6: Clasificación de la rinitis alérgica según la guía ARIA	59
Tabla 7: Etiología de la rinitis en España (Alergológica 2005).....	64
Tabla 8: Etiología de la rinitis alérgica en la Comunidad de Madrid.....	64
Tabla 9: Pólenes relevantes en la Comunidad de Madrid	65
Tabla 10: Características generales de la muestra	106
Tabla 11: Actividad laboral y grupo RCI/control.....	107
Tabla 12: Valores descriptivos de la IgE sérica total (kU/l).....	108
Tabla 13: IgE sérica total [md (IQR)] en los subgrupos de estudio	108
Tabla 14: Valores descriptivos de ECP en suero (µg/l)	109
Tabla 15: Md e IQR de la concentración ECP en suero en los grupos estudiados.....	109
Tabla 16: Intensidad rinitis	110
Tabla 17: Valores descriptivos RQLQ	110
Tabla 18: Hábito tabáquico	110
Tabla 19: Tabaquismo en fumadores activos.....	111
Tabla 20: Tabaquismo en exfumadores.....	111
Tabla 21: Características de los fumadores pasivos.....	112
Tabla 22: Distribución del tabaquismo en el estudio	112
Tabla 23: Rinitis alérgica por polen.....	112
Tabla 24: Pruebas positivas en el grupo de RAP	113
Tabla 25: Frecuencia de síntomas con el humo ambiental de tabaco (SHAT).....	114
Tabla 26: Descripción de los SHAT en grupos RCI y control.....	114
Tabla 27: Descripción de los SHAT en fumadores y no fumadores.....	114
Tabla 28: Descripción de los SHAT en los grupos con y sin rinitis por alergia a polen	115
Tabla 29: Rinitis crónica idiopática y tabaquismo	115
Tabla 30: Rinitis crónica idiopática y rinitis por alergia a polen.....	115
Tabla 31: Relación entre la RCI y presentar SHAT	116
Tabla 32: Relación entre tabaquismo y rinitis por alergia a polen	116
Tabla 33: Relación entre tabaquismo y presentar SHAT	116
Tabla 34: Relación entre padecer rinitis por alergia al polen y presentar SHAT	117
Tabla 35: Resultado global de la provocación nasal	117
Tabla 36: Resultado provocación nasal y grupo RCI/control.....	117
Tabla 37: Resultado provocación nasal y tabaquismo	118
Tabla 38: Provocación nasal y rinitis por alergia a polen.....	118
Tabla 39: Provocación nasal y SHAT	119
Tabla 40: Valores descriptivos de albúmina en lavado nasal.....	119

Tabla 41: Porcentaje de la diferencia en la concentración de albúmina y provocación.....	120
Tabla 42: Comportamiento de la albúmina en los subgrupos estudiados	120
Tabla 43: Resultado global de la prueba cutánea con extracto de tabaco	121
Tabla 44: Prueba cutánea a tabaco y resultado de la provocación nasal	121
Tabla 45: Prueba cutánea a tabaco y grupo rinitis crónica idiopática	121
Tabla 46: Prueba cutánea a tabaco y tabaquismo	122
Tabla 47: Prueba cutánea a tabaco y rinitis por alergia a polen	122
Tabla 48: Prueba cutánea a tabaco y síntomas con humo.....	122
Tabla 49: Valores descriptivos de las determinaciones de IgE a tabaco en suero	123
Tabla 50: IgE tabaco en suero y resultado provocación	123
Tabla 51: IgE específica a tabaco en suero y grupo rinitis crónica idiopática	123
Tabla 52: IgE específica a tabaco en suero y tabaquismo	123
Tabla 53: IgE específica a tabaco en suero y clínica polen.....	124
Tabla 54: IgE sérica a tabaco y SHAT	124
Tabla 55: Valores descriptivos de la IgE total en lavado nasal (kU/l).....	124
Tabla 56: IgE total (kU/l) en lavado nasal (LN) y resultado de la provocación.....	125
Tabla 57: IgE total (kU/l) en LN y rinitis crónica idiopática.....	125
Tabla 58: IgE total (kU/l) en LN y tabaquismo.....	125
Tabla 59: IgE total (kU/l) en LN y rinitis por alergia a polen	125
Tabla 60: IgE total (kU/l) en LN y síntomas con el humo de tabaco.....	126
Tabla 61: Resultados de ECP en lavado nasal (LN)	126
Tabla 62: Valores descriptivos de la concentración de ECP en lavado nasal >2µg/l	126
Tabla 63: Porcentaje de la diferencia de ECP y resultado de la provocación.....	127
Tabla 64: Resultados de la concentración de triptasa en lavado nasal	127
Tabla 65: Valores de triptasa (µg/l) en lavado nasal postprovocación	127
Tabla 66: Incremento de triptasa en los lavados y resultado de la provocación.....	128
Tabla 67: Casos con triptasa en LN, variables independientes, control, provocación y otras	128
Tabla 68: Casos con triptasa en lavado nasal, albúmina y marcadores celulares	128
Tabla 69: Casos con triptasa en LN y resultado de las pruebas cutáneas.....	129
Tabla 70: Valores descriptivos de MPO (mg/l) en lavado nasal.....	129
Tabla 71: Porcentaje de la diferencia de MPO y resultado de la provocación.....	130
Tabla 72: Nivel de significación al comparar los marcadores en los distintos grupos	130
Tabla 73: Incremento de ECP tras la provocación nasal y grupo Rinitis crónica.....	130
Tabla 74: Incremento de ECP tras la provocación y grupo rinitis por alergia a polen.....	131
Tabla 75: Incremento MPO tras la provocación y grupo rinitis crónica	131
Tabla 76: Variables de control, independientes y anticuerpos a tabaco.....	132
Tabla 77: Pruebas cutáneas a pólenes, látex y tabaco en los casos con IgE a tabaco	132
Tabla 78: Marcadores solubles de la inflamación en los casos con IgE a tabaco.....	133

ABREVIATURAS

Ø: diámetro.

AAS: Ácido Acetil Salicílico.

ACH: acetilcolina.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

ARA II: Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II.

ARNm: Ácido Ribonucleico Mensajero.

CD: grupo de diferenciación.

CHB: carboxihemoglobina.

CHT: Condensado de Humo de Tabaco.

CIE: Clasificación Internacional de las Enfermedades.

CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

CNPT: Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo.

CMCT OMS: Convenio Marco para el Control del Tabaco de la OMS.

CO: monóxido de carbono.

CO₂: dióxido de carbono.

CPA: Célula Presentadora de Antígeno.

CVF: Capacidad Vital Forzada.

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud.

DSM IV: cuarta edición del manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales de la Asociación de Psiquiatría Americana (The American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders).

ECP: proteína catiónica del eosinófilo.

ECRHS: Encuesta sobre la Salud de las Vías Respiratorias de la Comunidad Europea.

EDTA: ácido etilendiamino tetra acético.

ELISA: enzimoimmunoanálisis (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).

END: neurotoxina derivada del eosinófilo.

ENS: Encuesta Nacional de Salud.

EREA: Enfermedad Respiratoria Exacerbada por AINEs.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FDA: Food and Drug Administration.

FEIE: fluorenzimoimmunoensayo.

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

FEF_{25-75%}: flujo mesoespiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital.

GABA: ácido gamma amino butírico.

GPT: *glicoproteína p* del tabaco.

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos.

HAT: Humo Ambiental del Tabaco.

HEP: Histamine Equivalent in Prick Testing.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1.

IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina.

IEF: isoelectroenfoque.

Ig(s): inmunoglobulina(s).

IL: interleucina.

IFN- γ : interferón gamma.

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood.

IT: índice tabáquico.

HRP: peroxidasa del rábano.

LB: Linfocito B.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LN: Lavado Nasal.

LNB: Lavado Nasal Basal.

LNP: Lavado Nasal Posterior a la provocación.

LT: leucotrieno.

MALT: Mucosal Associated Lymphoid Tissue.

μ g: microgramo.

μ l: microlitro.

MPO: mieloperoxidasa.

MPON: mieloperoxidasa del neutrófilo.

NA: noradrenalina.

NARES: Non Allergic Rhinitis Eosinophilic Syndrome (síndrome de rinitis eosinofílica no alérgica).

NKA: neuroquinina A.

ng: nanogramo.

nm: nanómetro.

NO: óxido nítrico.

NPY: neuropéptido Y.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAF: factor de activación plaquetaria.

PC: prueba cutánea intraepidérmica.

PG: prostaglandina.

PGRC: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

PLG: Péptido Liberador de Gastrina.
 PMN: leucocitos polimorfo nucleares.
 PN: Provocación Nasal.
 PNET: Provocación Nasal con Extracto de Tabaco.
 Ref: referencia.
 rpm: revoluciones por minuto.
 RA: Rinitis Alérgica.
 RAA: Rinomanometría Anterior Activa.
 RAP: rinitis alérgica por sensibilización a polen.
 RAST Radio Allergen Sorbent Test.
 RCI: rinitis crónica idiopática.
 RCT: receptor específico de antígeno del linfocito T.
 RGE: reflujo gastroesofágico.
 RIA: radioinmunoanálisis.
 RP: Razón de Prevalencia.
 RQLQ: cuestionario sobre calidad de vida en rinoconjuntivitis (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire).
 SDS-gel: gel tratado con el detergente dodecilsulfato sódico.
 SDS-PAGE: Electroforesis en gel de poliacrilamida con duodecil sulfato sódico.
 SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.
 SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
 SHAT: síntomas en presencia del humo ambiental de tabaco.
 SP: Sustancia P.
 SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.
 SNV: Sistema Nervioso Vegetativo.
 TAME esterasa: esterasa de la metil-éster p-toluen-sulfonil arginina.
 Th: linfocito T cooperador.
 TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa.
 TMB: cromógeno 3-3'5-5'-tetrametilbencidina.
 TRPM5: Transient Receptor Potencial channel M5
 TRPV1: Transient Receptor Potential for Vanilloids 1.
 UNP: Unidades de Nitrógeno Proteico.
 VCAM-1: molécula de adhesión vascular 1.
 VIP: péptido intestinal vasoactivo.

GLOSARIO

Ácido araquidónico: Ácido graso de 20 átomos de carbono producido a partir de los fosfolípidos de la membrana celular que puede transformarse en leucotrienos y prostaglandinas.

Aeroalérgeno: Alérgeno transportado por el aire.

Alérgeno: Antígeno capaz de sensibilizar y desencadenar reacciones alérgicas.

Alergia: Estado de hipersensibilidad adquirida por exposición a un alérgeno particular que induce la formación de anticuerpos, debido a que el sistema inmune lo reconoce como una amenaza. Esta sustancia puede ser extraña, proveniente del ambiente o formada dentro del organismo.

Anticuerpo: Proteína producida por el sistema inmune en respuesta a la presencia de un antígeno con el cual se combina de forma específica.

Anticuerpo monoclonal: El producido por un único clon celular, homogéneo.

Antigenicidad: Propiedad de un antígeno que le confiere la capacidad para reaccionar específicamente con anticuerpos y linfocitos específicos, cuya producción fue inducida por dicha sustancia.

Antígeno: Molécula capaz de unirse a un anticuerpo o a un linfocito T.

Atopia: Capacidad para producir anticuerpos IgE frente a alérgenos habituales que puede demostrarse mediante pruebas cutáneas o determinación de la IgE en el suero.

Citocina: Polipéptido secretado por las células inmunitarias que contribuye a la regulación del sistema inmune.

Complemento: Sistema proteico con capacidad enzimática, presente en el suero y capaz de producir la lisis celular.

Conjugado: Reactivo formado por la unión covalente de dos moléculas como una inmunoglobulina y una enzima.

ELISA: Método muy sensible de cuantificación de proteínas que permite conocer la cantidad de antígeno o anticuerpo presente en una muestra. Es un enzimoimmunoanálisis en el que el antígeno se inmoviliza en una fase sólida, se añade la muestra y posteriormente un anticuerpo marcado con una enzima. Una vez formado el complejo antígeno-anticuerpo se introduce el sustrato, sobre el que actúa la enzima provocando un cambio de color que se mide con el espectrofotómetro.

Enzimoimmunoanálisis: Técnica de laboratorio que detecta diferentes sustancias biológicas utilizando anticuerpos monoclonales específicos, cuya presencia se revela mediante enzimas y sus sustratos. Cuando la enzima o el anticuerpo se marcan con sustancias fluorescentes se habla de fluorenzimoimmunoanálisis (FEIA).

Enzimoimmunoanálisis tipo sandwich: Prueba para cuantificar antígenos en la que se emplean dos anticuerpos, uno de ellos unido a una placa, al cual se unirá el antígeno de la muestra. Tras un lavado se añade el segundo anticuerpo que se une a un epítopo diferente aumentando la especificidad de la prueba.

Eosinófilo: Leucocito polimorfonuclear que se tiñe fácilmente con eosina y que ejerce un papel fundamental en la respuesta alérgica, especialmente en la etapa tardía.

Epítopo: Porción específica de un antígeno a la que se une el anticuerpo.

Gramíneas: Familia botánica universalmente distribuida, con gran capacidad de producción de polen que constituyen la principal causa de alergia a éste.

Hapteno: Sustancia incapaz de producir una reacción alérgica por sí sola, debido a su pequeño tamaño y, que para ello, debe unirse a otra sustancia, generalmente una proteína plasmática que recibe el nombre de transportador o *carrier*.

Histamina: Sustancia presente en el interior de mastocitos y basófilos, en todos los tejidos corporales. Mediador fundamental en la respuesta alérgica inmediata.

Idiotipo: Porción del anticuerpo que se une al antígeno

Inmunogenicidad: Capacidad de una sustancia para producir una respuesta inmune específica.

Inmunoglobulina: Proteína de origen animal dotada de actividad conocida de anticuerpo, sintetizada por linfocitos y células plasmáticas.

Inmunoglobulina E: Clase de inmunoglobulina implicada en la hipersensibilidad de tipo I y en la defensa frente a infecciones parasitarias.

Inmunotransferencia (*immunoblotting*): Técnica de transferencia de proteínas, desde un gel de SDS-poliacrilamida a membranas sólidas de nitrocelulosa, que permite la separación e identificación de proteínas de mezclas complejas como los extractos alérgicos. Las proteínas precipitan con el anticuerpo correspondiente si está presente en la muestra estudiada y tras la adición de un sustrato que provoca un cambio de color se pone de manifiesto la banda de precipitación.

Inmunoanálisis: Prueba bioquímica utilizada para medir la cantidad de una proteína aprovechando las reacciones entre antígenos y anticuerpos. Existen diferentes tipos dependiendo de si la unión de las sustancias se realiza en medio líquido o en fase sólida, del tipo de marcador y de otras consideraciones.

Interleucina: Citocina producida por un leucocito para ejercer una acción, estimuladora o depresora sobre otro leucocito.

Intolerancia: Según la última clasificación de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, se entiende como tal cualquier reacción adversa no tóxica de tipo inmunológico, aunque no esté mediada por IgE.

Leucotrienos: Mediadores inflamatorios locales derivados del metabolismo del ácido araquidónico, neoformados durante la reacción inflamatoria. Su acción es importante en el asma y la rinitis.

Linfocina: Citocina producida por un linfocito.

Macrófago: Célula del sistema inmune, presente en los tejidos, con capacidad para la fagocitosis y la presentación de antígenos.

Marcador: Molécula identificada mediante anticuerpos monoclonales que puede emplearse para diferenciar poblaciones celulares.

Mediador: Sustancia química liberada por una célula para estimular a otra.

Mastocito: Célula tisular que actúa en la fase inmediata de la reacción alérgica.

Neuropéptido: Péptido liberado por las terminaciones nerviosas tras un estímulo.

Polinosis: Cuadro clínico debido a la reacción alérgica causada por la sensibilización a polen.

Prueba epicutánea o prueba del parche: se utiliza en el diagnóstico de la alergia retardada del tipo IV de Gell y Coombs. Consiste en la aplicación del antígeno en la piel durante 48 h, realizando la lectura a las 48 y 96 horas.

Prueba de transferencia pasiva (PK): consiste en transferir una respuesta alérgica mediada por IgE a un receptor sano mediante la inyección intradérmica del suero de un paciente alérgico. A las 48 h se inyecta, en la misma zona, un alérgeno al que se quiere comprobar si el donante es o no alérgico. En caso positivo se produce enrojecimiento, prurito e infiltración en la zona.

Quimiocinas: Citocinas involucradas en la migración de los leucocitos hacia los tejidos, aunque intervienen también en otros procesos fisiológicos y patológicos.

RANTES¹ o CCL5: Citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación (Regulated on Activation Normal T cells Expressed and Secreted cytokine). Miembro de la superfamilia de la IL-8, segregada por las células T CD8+ tras ser estimuladas por IL-2 e INF- γ . Es quimiotáctica para eosinófilos, basófilos y monocitos.

RAST o prueba radioalergoadsorbente: Inmunoanálisis patentado por el laboratorio Phadia en el que se emplea un isótopo radiactivo como marcador de la reacción antígeno-anticuerpo (radioinmunoanálisis).

RCT (Receptor de la célula T): Receptor de antígeno del linfocito T compuesto por un dímero α/β (RCT2) o por un dímero γ/δ (RCT1) asociado al complejo molecular CD3.

Reagina: Denominación inicial de las inmunoglobulinas del isotipo IgE.

Receptor: Estructura proteica expresada en la membrana celular a la que se une un ligando específico para producir algún efecto biológico en la célula.

Rinomanometría: Prueba diagnóstica que mide flujos y resistencias nasales.

SDS-PAGE: Método de separación de proteínas mediante electroforesis en gel.

Sensibilización: Exposición inicial de un individuo a un alérgeno determinado, que provoca la síntesis de IgE específica contra dicho alérgeno.

Unidad HEP: Es una de las unidades de valoración de los extractos alergénicos. Se dice que la actividad de un extracto alergénico es 10 HEP (Histamine Equivalent in Prick testing) por ml cuando produce una reacción cutánea del mismo tamaño que la producida por una solución de dihidroclorhidrato de histamina a 10 mg/ml, utilizando el *prick test* al menos en 20 individuos clínicamente alérgicos frente al extracto alergénico correspondiente.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. TABAQUISMO

1.1.1. Concepto y Prevalencia

El tabaquismo es una intoxicación crónica, producida por el abuso del tabaco debido a la adicción provocada por la nicotina, uno de sus componentes. Se considera fumador a toda persona que fuma al menos un cigarrillo al día. Se conoce como fumador pasivo a quien, sin consumir los productos del tabaco, aspira el humo del tabaco consumido por otros, pudiendo sufrir las consecuencias del tabaquismo. Se entiende por exfumador a la persona que, habiendo sido fumador, abandona el hábito manteniéndose sin fumar durante un año.

A través de las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de las publicaciones de otros organismos, se sabe desde hace años que el consumo de tabaco es el factor de riesgo más importante para el mantenimiento de la salud, estando por encima de la hipertensión arterial, el consumo de alcohol, el sobrepeso y otros². La inhalación del humo de tabaco es la primera causa prevenible de muerte y discapacidad en los fumadores activos. Además, las muertes provocadas por el tabaco son en su mayoría prematuras³, disminuyendo en 22 años la vida del fumador de entre 35 y 69 años.

El tabaquismo pasivo es la tercera causa de muerte evitable en los países desarrollados. Más del 60% de los no fumadores están expuestos al humo ambiental del tabaco (HAT), la mitad en el ambiente laboral, una cuarta parte en el domicilio y un 14% en ambos ambientes. El HAT incluye gran cantidad de sustancias nocivas absorbibles por el sistema respiratorio, como puede constatarse midiendo la concentración de cotinina en lactantes y no fumadores⁴. La exposición al HAT ocasiona en el no fumador molestias como irritación ocular, cefalea, faringitis, disfonía, tos, aumento en la incidencia de asma, bronquitis, neumonía y otitis en hijos de padres fumadores, habiéndose relacionado también con la muerte súbita del lactante⁵. En las embarazadas que fuman, la absorción de nicotina por la placenta podría condicionar la aparición de dependencia en sus hijos, es causa de bajo peso al nacer y de parto prematuro. El tabaquismo pasivo está relacionado con las enfermedades respiratorias, siendo un factor desencadenante de exacerbación de asma, EPOC y enfermedad coronaria. Se considera que ha sido la causa de la muerte de una camarera que sufrió un ataque agudo de asma en su lugar de trabajo⁶. Su relación con la aparición de cáncer de pulmón⁷ y de enfermedades cardiovasculares se ha comprobado mediante estudios caso control y estudios de prevalencia y posteriormente se ha evidenciado también la causalidad en otros tipos de cáncer menos comunes. Las investigaciones más recientes indican que la exposición al HAT casi duplica el riesgo de desarrollo de degeneración macular asociada con la edad (DMAE), importante causa de pérdida de visión⁸.

Este nivel, cada vez mayor, de argumentos indiscutibles ha propiciado un llamamiento por parte de las organizaciones sanitarias para imponer restricciones mayores que nunca para fumar en el lugar de trabajo y en lugares públicos. Aunque a principios de la década de los ochenta del pasado siglo, se introdujo en varios países europeos la legislación antitabaco, las medidas legislativas no alcanzaron un verdadero impulso hasta que, en 1998 y 2003, los estados de California y Nueva York aprobaron una ley que prohibía fumar en todos los lugares de trabajo, incluidos bares y restaurantes. El último informe del US Surgeon General valida los resultados de estas medidas en la reducción de la exposición al humo del tabaco, al comprobar que los niveles de cotinina medidos en los no fumadores habían descendido un 70% comparados con los obtenidos en los años 80 y que la proporción de no fumadores con niveles detectables de cotinina había disminuido de un 88% en el periodo de 1988 a 1991 hasta un 43% en 2001-2002⁸.

En mayo de 2003 la 56ª Asamblea Mundial de la Salud adoptó el Convenio Marco para el Control del Tabaco de la OMS (CMCT OMS)⁹, un tratado internacional al que se han adherido hasta la fecha 183 países. Se trata del primer instrumento jurídico destinado a reducir la morbilidad asociada al tabaco en todo el mundo. El Convenio contiene directrices internacionales para el control del uso del tabaco en diversas áreas entre las que se encuentra el tabaquismo pasivo. El CMCT OMS entró en vigor el 27 de febrero de 2005 y, desde esa fecha, se convirtió en ley internacional vinculante para sus Partes contratantes. Una de las Partes que firmó inicialmente este tratado fue la Unión Europea (UE), de forma que sus estados miembros están obligados a adoptar medidas contra la exposición al humo de tabaco en lugares de trabajo interiores, transportes públicos y lugares públicos cerrados para tratar de reducir las consecuencias del consumo de tabaco. Los resultados obtenidos varían dependiendo de la situación inicial de cada país y específicamente de las diferencias entre las zonas este y oeste de Europa, pero globalmente la prevalencia del consumo ha pasado del 28,8% en el año 2002 al 28,6% en el año 2005. Según los datos del Eurobarómetro de 2005¹⁰ acerca de la actitud de los europeos ante el tabaco, tres cuartas partes eran conscientes de que el humo de tabaco representaba un riesgo para la salud de los no fumadores y un 95 % sabía que fumar en presencia de una mujer embarazada puede resultar muy peligroso para el feto. La encuesta mostró que las políticas para un entorno sin humo recibían el respaldo de los ciudadanos de la UE.

En España, a raíz del citado convenio se promulgó la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro el consumo y la publicidad de los productos del tabaco, en cuyos Artículos 6, 7 y 8 se recogen las medidas para crear espacios públicos sin humo¹¹.

En nuestro país, según los resultados de la encuesta de 2008 del Comité Nacional para la Prevención del tabaquismo (CNPT)¹², la tasa de fumadores era del 24,1% de la población, siendo fumadores el 26,7% de los varones y el 21,5% de las mujeres. Dentro del grupo que no fumaba, el 49,9% no lo había hecho nunca mientras que el 26% se declaraba exfumador. En el grupo de no fumadores el 57,7% eran mujeres frente al 41,7% de hombres, mientras que dentro del grupo de exfumadores había más hombres que mujeres (31,6% y 20,8% respectivamente), todos con edades superiores a los 45 años. Con respecto a la distribución general de la población, el hábito del consumo de tabaco iba descendiendo al aumentar la edad y se concentraba, en mayor medida, entre quienes tenían un nivel de estudios medios, a diferencia de años pasados en los que las personas con menor nivel social eran las más fumadoras. Con estos últimos datos recogidos no se aprecian diferencias entre sexos, pero en décadas anteriores el consumo de tabaco estaba más extendido entre los varones.

Al comparar los datos de la encuesta de 2008 con la realizada en 2006, se aprecia que el porcentaje de población fumadora es prácticamente el mismo, 24,2% vs. 24,1%, aunque la cantidad de exfumadores aumenta del 18,1% al 26% en la más reciente. Por lo que se refiere a la intensidad del hábito en España, el 44,6% de los fumadores fuma entre 11 y 20 cigarrillos al día y el 18,5% más de 20 cigarrillos, datos también muy parecidos a los encontrados en la encuesta de 2006; el consumo es mayor entre los más jóvenes, siendo el tramo de edad con mayor consumo de los 18 a los 44 años. Por la variable género, los hombres tienen un consumo diario de cigarrillos mayor que las mujeres.

Aproximadamente uno de cada cuatro fumadores españoles relacionan sus problemas de salud con el consumo de tabaco. Comparativamente con 2006, se observa una mayor voluntad de dejar de fumar a corto plazo, y disminuye el porcentaje de los fumadores que responden *no sabe/no contesta* a la pregunta de si quiere dejar de fumar, pasando de un 36,4% durante 2006 a un 20,3% en 2008. Es de resaltar que, según los

datos de la encuesta, la recomendación del médico es la condición más influyente para plantearse el abandono del tabaco. El 70,6% de la población fumadora afirma que intentaría dejarlo si se lo propone su médico, cuando en la encuesta de 2006 este dato representaba el 61,9%. La mitad de los entrevistados considera que respirar humo ambiental perjudica mucho la salud, siendo las mujeres más sensibles a este hecho. Los puntos que más preocupan en este sentido son el aumento del riesgo de enfermedades respiratorias en los hijos cuyos padres fuman en el hogar (83,9% vs. 82% en 2006) y el incremento de padecer cáncer de pulmón en las personas no fumadoras expuestas al humo del tabaco de otros.

En general se puede afirmar que el 30% de las personas están expuestas al humo del tabaco en el domicilio, si bien existe variabilidad en cuanto a las horas de exposición. En el 45,1% de las empresas o centros de estudio la norma es de prohibición absoluta de fumar en su interior. El 22,4% lo podía hacer en sitios habilitados para ello y tan solo el 4% declara poder fumar libremente en cualquier parte. Uno de cada cuatro entrevistados refiere trabajar en casa o en espacios al aire libre, donde no se aplicaba ninguna norma sobre el consumo de tabaco. En la última encuesta, de 2008, se observa un incremento de la demanda de espacios sin humo en la hostelería frente a la realizada en 2006: prohibición total de fumar en bares (61,1% vs. 53,8%), prohibición total de fumar en restaurantes (69,2% vs. 60,7%) y prohibición total de fumar en discotecas y otros lugares de ocio (57,9% vs. 53,3%).

La citada ley representa el mayor avance en salud pública de los últimos 15 años, habiendo alcanzado el 80% de los objetivos previstos. Baste decir que según los datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2003, en España fumaba entonces el 30,97% de la población mayor de 15 años¹³. En la actualidad los niveles de nicotina ambiental en la mayoría de centros de uso público son residuales. Por otra parte se ha conseguido la implicación creciente de los profesionales sanitarios en el abordaje del tabaquismo, siendo el rol de la atención primaria el más importante. No obstante, con el fin de avanzar en la erradicación del hábito, esta Ley ha sido modificada recientemente ampliando las zonas libres de humo¹⁴.

La situación del tabaquismo en la Comunidad de Madrid queda reflejada en el *Informe del Estado de Salud de la Población de la Comunidad de Madrid, 2007*¹⁵, donde se exponen los resultados de la última encuesta realizada a la población general de la comunidad sobre el consumo de tabaco, que data de 2005, antes de la entrada en vigor de la Ley 28/2005, y que fue realizada dentro del Plan Regional de Prevención y Control del Tabaquismo de la Comunidad de Madrid¹⁶. Se encontró un porcentaje de fumadores del 29,1% entre la población madrileña de 16-74 años de edad, este porcentaje es dos puntos inferior al arrojado en 2003 por la Encuesta Nacional de Salud para la Comunidad de Madrid¹³. El 49,2% no había fumado nunca y el 21,7% eran exfumadores. La proporción es mayor en los hombres (31,8%) que en las mujeres (26,6%), aunque el porcentaje de exfumadores es mayor en los hombres, 26,8% frente a un 16,9% en las mujeres.

La distribución por grupos de edad y sexo no se diferencia de lo que ocurre en el resto del Estado español (Figura 1). Los hombres fumaban mas cantidad de cigarrillos, el 49,2% 20 o más cigarrillos/día, mientras que las mujeres fumaban de 10 a 19 en un 43,8%. El 23,5% afirmó estar pensando en dejar de fumar en los próximos 6 meses y el 19,5% en el próximo mes. Dentro de los exfumadores sólo el 3,7% reconoció haber sido ayudado por profesional sanitario, principalmente por su médico de atención primaria. Las razones más importantes para desear dejar la adicción fueron la preocupación por los efectos del tabaco en su propia salud y la repercusión en los familiares más cercanos.

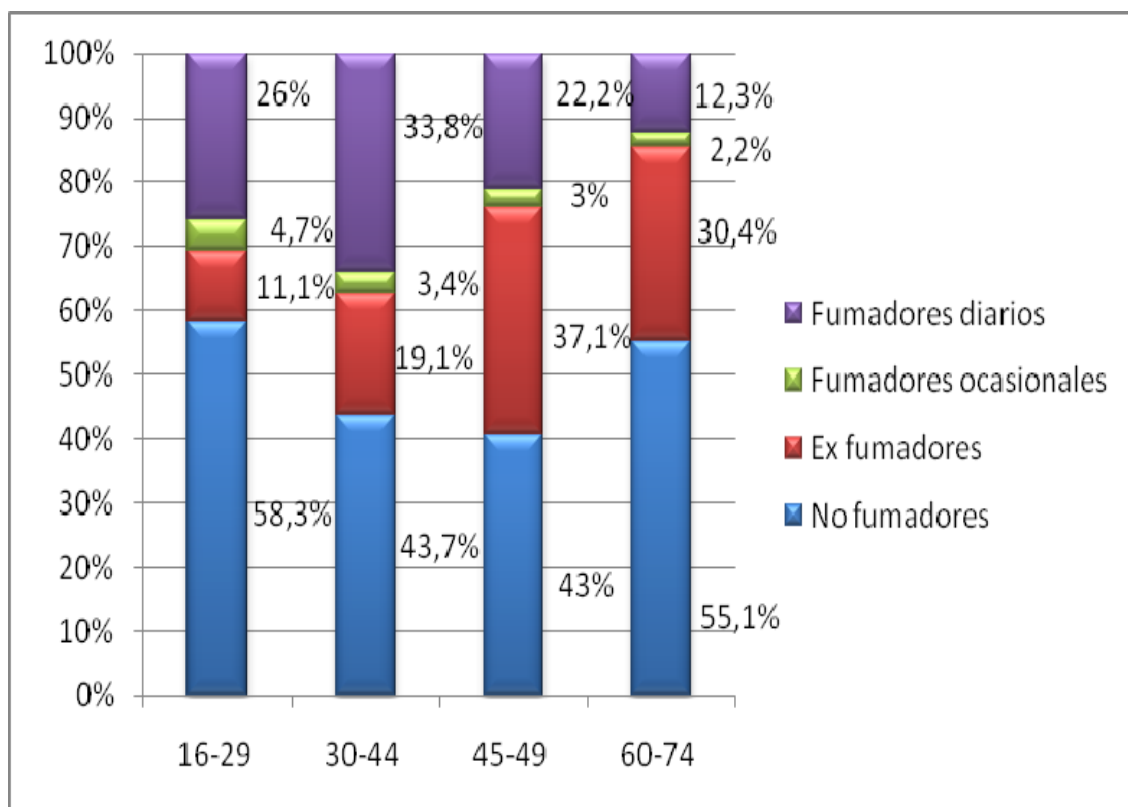


Figura 1: Consumo de tabaco por grupos de edad. Comunidad de Madrid

Fuente: Plan Regional de Prevención y Control del Tabaquismo. Dirección General de Salud Pública y Alimentación. Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid. 2005

Acerca del tabaquismo pasivo, un 33,5% de los encuestados respondió que había al menos un fumador en el domicilio y que entre los convivientes el 64,4% estaba expuesto al humo ambiental de tabaco, el 26,6% más de tres horas al día. Del 58% que trabajaba en espacios cerrados, el 45% se hallaba expuesto al humo del tabaco. El 94% de los que acudió a discotecas las describió como muy cargadas, el 65% refería la misma percepción sobre las cafeterías o bares y el 28% sobre los restaurantes. En cuanto a los lugares públicos, el 14% de los encuestados manifestaba haberse encontrado en algún centro de la administración, el 8,6% en algún centro sanitario y el 15% en algún transporte público donde se había fumado. El 98% de los encuestados opinaba que fumar cigarrillos es perjudicial para la salud y el 96% opinó lo mismo respecto a la exposición pasiva al humo del tabaco.

1.1.2. El Tabaco

Hoja fresca

El tabaco procede principalmente del subgénero *Nicotiana tabacum*, (Figura 2), planta tropical originaria de América, perteneciente a la familia de las solanáceas¹⁷. Para su óptimo desarrollo precisa una humedad relativa del aire del 18% y una temperatura de 18 a 27° C, por lo que puede cultivarse desde 50° latitud Norte a 40° latitud Sur. Crece en tierras poco fértiles siendo China, Estados Unidos, Brasil, India, Zimbabwe y Turquía los países con mayor superficie de cultivo en la actualidad.



Figura 2: Cultivo del tabaco

Fuente: Junta de Extremadura. Consejería de Agricultura y Desarrollo Rural¹⁸

En el cultivo del tabaco se utilizan principalmente cuatro subespecies del citado subgénero, *havanensis*, *brasilensis*, *virginica* y *purpurea* que dan lugar a los cuatro tipos de tabaco más importantes, *Virginia* o tabaco rubio, *Burley*, de color más verdoso y sabor amargo, *Oriental*, aromático y *Negro*, con fermentación forzada y sabor más intenso. A partir de la planta madura, que mide de 1 a 3 m de altura, se obtienen de 10 a 20 hojas de gran tamaño que se van recogiendo de abajo a arriba, según van madurando. Dependiendo de si el tabaco se destina a la producción de puros o cigarrillos, varían el riego, la fertilización y las técnicas de cultivo.

Las hojas de tabaco están compuestas por un 80% de agua y un 20 % de materia seca (Tabla 1). Del 75 al 89 % de la materia seca son sustancias orgánicas entre las que destaca la **nicotina** (Figura 3), alcaloide que representa el 3% del peso seco. Es la única planta en la naturaleza que contiene esta sustancia, que se mantiene tras el proceso de curación de la hoja. Se encuentran también restos de insecticidas y productos derivados de la contaminación por hongos y bacterias. El resto de la materia seca son sustancias inorgánicas.

Hoja curada

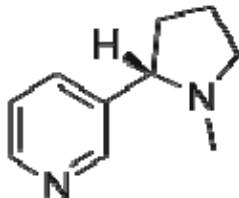
El curado es un proceso necesario para el consumo de tabaco, controlado cuidadosamente, con el que se logra la textura, color y calidad general de cada variedad específica de tabaco. Durante el mismo el almidón de las hojas se transforma en distintos azúcares, el color verde da paso a distintos tonos de amarillo o marrones y el agua se reduce al 18%. Existen cuatro métodos principales de curado que hacen variar el aroma y sabor final de las hojas de tabaco:

- Curado al aire: el tabaco se cuelga en graneros sin calefacción y ventilados para que se seque de forma natural, hasta que la hoja alcance un color marrón claro, momento en el que apenas hay azúcares en la hoja. Se emplea en el tabaco de relleno y como soporte de aromatizantes. Se aplica al tabaco *Burley*.

- Curado por calor artificial: el calor se introduce en los graneros mediante tubos conectados a una calefacción central. Las hojas adquieren un color amarillo/anaranjado y contienen una gran cantidad de azúcar, altas tasas de nicotina y alquitranes. Se utiliza con el tabaco *Virginia*.
- Curado al sol: las hojas se atan en bastidores y se exponen al sol durante 12 a 30 días dando lugar a un color del amarillo al anaranjado y a un alto contenido en azúcares. Se emplea con el tabaco *Oriental*.
- Curado al fuego: Se queman ramas secas debajo de las hojas de tabaco para secarlas, otorgándoles una fragancia ahumada. Se emplea en algunos tabacos para pipa, liar, rapé y tabaco de mascar.

Durante este proceso algunos componentes químicos de la hoja del tabaco se modifican y pueden aparecer productos nuevos como las *glicotoxinas*, responsables del sabor y el olor del tabaco o diferentes nitrosaminas, con acción cancerígena. En la hoja curada se encuentran residuos de insecticidas, contaminantes fúngicos y bacterianos y aditivos como la colofonia.

Tabla 1: Composición de la planta del tabaco

AGUA	
MATERIA SECA	
Compuestos orgánicos	
Nitrogenados	
Nicotina	
Amoniaco	
Alcaloides	
Aminoácidos	
Proteínas	
No nitrogenadas	
Hidratos de carbono	Figura 3: Fórmula de la nicotina
Pectinas	
Resinas	
Glucósidos	
Aceites etéricos	
Ácidos grasos	
Polifenoles	
Sustancias aromáticas	
Compuestos inorgánicos	

Una vez finalizado el *curado* se eliminan los residuos y cualquier material extraño, se separa la lámina del tallo y se traslada el tabaco a un contenedor para que mantenga la humedad. Debido al carácter en general amargo del tabaco recién curado, aquél destinado a fabricar cigarrillos se enfría, se rehidrata y se deja fermentar almacenándolo a 24-25° C con una humedad del 15% durante 6 a 24 meses, para conseguir que las hojas suavicen su sabor¹⁹. El material obtenido se embala y se traslada a las plantas de fabricación.

Productos del tabaco sin humo

El tabaco puede consumirse mediante combustión (cigarrillos, pipa, puros) o sin ser quemado y, aunque esta última modalidad es una forma de consumo minoritaria, en los últimos años se aprecia un aumento de usuarios que probablemente continuará en el futuro, ya que permite obtener nicotina sin generar humo y cumple con la nueva legislación sobre el tabaco. Es importante en algunos países africanos y asiáticos como La India, en Estados Unidos se practica sobre todo por jóvenes de ciertos grupos raciales.

Existen tres tipos de productos, el rapé, inhalado por vía nasal y para consumir a través de la boca, el tabaco de mascar y el denominado *oral snuff*.

a) Rapé

Es un preparado de tabaco seco, molido, aromatizado con bergamota, almizcle y otros perfumes, que se aspira por la nariz. Aunque su uso proviene también de América, se puso de moda entre la aristocracia europea en el siglo XVIII. Hoy día está prohibido en Europa si bien su empleo está extendido en países del tercer mundo.

Inicialmente en Europa se utilizaba la variedad bávara *schmalzer*, de color oscuro, grano entrefino y relativamente húmedo y suave, preparado con mantequilla, grasa que fue sustituida posteriormente por aceites más estables de olor neutro. Se trituran hojas de diferentes variedades de tabaco que se mezclan con los nervios desechados en la fabricación de cigarros puros lo cual aporta soltura al granulado, después se añade una salsa a base de agua, melaza y frutas y se deja fermentar varios meses para mejorar el aroma. Tras la maduración se utiliza húmedo o se seca, y se le añaden diferentes aceites y aromas para conseguir los productos finales.

A partir de los años sesenta se introduce el *snuff*, cuya elaboración sigue un procedimiento similar con variedades de tabaco rubio, que se transforman en harina y tras la fermentación se mezclan y refinan con aceites de menta, eucalipto y con esencia de frutas. Se puede considerar al *snuff* como el rapé moderno.

b) Oral Snuff

Aunque en sentido estricto *snuff* es cualquier polvo preparado para ser esnifado, en los países anglosajones se prepara esta labor del tabaco para su consumo a través de la mucosa del interior de la boca y se conoce como *oral snuff*²⁰. Fue introducido en Estados Unidos por los leñadores escandinavos que se instalaron el siglo XIX en el norte del país.

Se elabora a partir de la hoja de tabaco que se tritura en un polvo grueso, se muele y se tamiza, incorporando entonces aceites esenciales para saborizarlo. Existen presentaciones en forma de pasta, húmedas y en pequeñas bolsas, semejantes a las utilizadas para las infusiones, que contienen *oral snuff* seco.

Para la preparación en seco el tabaco se cura a fuego, se deja fermentar, se tritura y se le añaden especias para saborizarlo, quedando un producto parecido al rapé. Las formas húmedas requieren hojas curadas al aire y al fuego que se mezclan con canela, frambuesa, cereza o menta. Son productos alcalinos para aumentar la liberación de nicotina en la mucosa oral. El tabaco se coloca entre la mejilla y la encía o debajo de la lengua, siendo el contacto con la saliva importante para la liberación de nicotina.

Se consume en Brasil, Sudán, Georgia y en Suiza entre otros lugares. Su uso está aumentando en detrimento del tabaco de mascar. En Estados Unidos es consumido por jóvenes y por mujeres en la zona sureste del país.

Este producto contiene más de 2.500 sustancias, 30 de las cuales son cancerígenas, siendo la más importante la N-nitrosamina. Está relacionado con el cáncer oral y de esófago, estómago, intestino y vejiga. Su consumo proporciona niveles altos de nicotina

de forma bastante continua en la sangre y por tanto los efectos sobre el aparato cardiovascular son parecidos a los del consumo de cigarrillos. Sin embargo, mientras que los fumadores de cigarrillos notan los picos de la nicotina en minutos con un descenso posterior rápido, con el *oral snuff*, el pico más alto ocurre al cabo de 30 minutos y la bajada del nivel de nicotina es más lenta²¹.

El denominado rapé sueco o *snus*, consumido en Escandinavia, se fabrica a partir del tabaco molido y humedecido. Se procesa con vapor caliente y humo de madera. En Suecia lo consume el 20% de los hombres, estando prohibido en el resto de los países de la Unión Europea. Evita la necesidad de escupir, los consumidores lo mantienen hasta 2 horas en la boca. Contiene de 2 a 12 ppm de nitrosaminas²².

c) Tabaco de mascar

Era la forma habitual de consumo en la América precolombina. Su uso, actualmente en retroceso, se mantiene sobre todo en América del Sur, en zonas rurales y en el sureste de los Estados Unidos de América.



Figura 4: Tabaco de mascar en un mercado de Niterói (Brasil)

Foto reproducida con el permiso de la autora, Raquel ParaísoD

En EEUU existen tres tipos de tabaco de mascar según las hojas utilizadas. Se cura al aire y se trata con licores y azúcar, dejando la hoja sin triturar y dándole diferentes formas de acabado, enrollado o trenzado. El consumidor lo coloca sobre la mucosa yugal y va separando pequeñas porciones que mastica. Aunque contiene menos productos cancerígenos que el *snuff*, puede causar cáncer en boca, mejillas, encías, garganta y lengua. Mascar de ocho a diez veces al día supone absorber una cantidad de nicotina equivalente a fumar de 30 a 40 cigarrillos/día.

Productos para consumir tras combustión

a) Tabaco de pipa

Es el tipo de consumo más antiguo, se han encontrado pipas para fumar tabaco entre los restos de las culturas precolombinas, donde se realizaba como un ritual social¹⁷. Hoy lo practica menos del 1% de la población fumadora.

El tabaco de pipa se deja fermentar, se pica, se adereza y se deja secar. En el proceso se controla su apariencia, tamaño y humedad. Existen dos variedades de tabaco de pipa:

- Tabaco de pipa aromático denominado *mezcla* o *Cavendish*.
- Tabaco de pipa sin aroma o *Straight Blend*, elaborado con tabaco no aromatizado, con olor natural.

Además del aroma, otra característica de este tabaco es el *picado* o tamaño, que también condiciona su olor, su sabor y el tiempo que dura encendida la pipa así como la rapidez y el calor con la que se prende. Una hoja menos picada se enciende más lentamente pero permanece encendida menos tiempo.

b) Cigarros puros

Es ésta una manera de fumar tabaco aprendida también de los antiguos pobladores del continente americano. En un puro se diferencian varias partes:

- El *relleno* o *tripa*, mezcla de 20 tipos diferentes de tabaco, es la parte del puro que le da mayor sabor.
- El *capillo* o *capote*, hecho de hoja de tabaco que cubre el relleno y da forma y tamaño al cigarro.
- La *capa*, superficie exterior visible en cada puro, es hoja de tabaco natural que también da sabor al puro.

La planta de tabaco para puros se cultiva específicamente para tal fin. La mayoría de las mezclas consisten en variedades oscuras curadas al aire libre, como *Besuki* o *Manilla*, que se dejan fermentar para que den a esta labor su sabor genuino.

Existen dos tipos principales de puros:

- Puros *largos* o *mojados*, hechos a mano, envolviendo con las hojas la base de tabaco. Proviene de lugares con clima cálido y húmedo, como Cuba o República Dominicana. Requieren almacenamiento a 20° C y 70% de humedad para evitar que se sequen.
- Puros *cortos* o *secos*, europeos, fabricados a máquina con varias picaduras de tabaco mezclando diferentes sabores.

Los puros suelen clasificarse por su forma y tamaño: *corona* y *panatela* son los puros conocidos por su largo y ancho, más que por el fabricante o la marca, *parejo* es un puro recto y liso y *figurado* es un puro con forma irregular.

c) Tabaco de liar

Utilizado hoy de forma minoritaria por colectivos preocupados por el coste o por el disfrute de crear sus propios cigarrillos. Se mantiene en países como Bélgica, Alemania, Francia, Nueva Zelanda y Reino Unido. En España su uso ha crecido en los últimos años.

d) Cigarrillos

Para fabricar los cigarrillos las hojas fermentadas se trituran y se mezclan con un adherente y diversos aditivos formando la *liga*, a la que se añade durante el proceso de

salseado, una *salsa* responsable de sus propiedades aromáticas y gustativas que es secreto industrial y que puede contener entre otras sustancias cacao, miel, regaliz y resinas disueltas en agua o en alcohol. Finalmente se elabora el cigarrillo y se empaqueta para su venta.

Se deben considerar *ingredientes* todos los componentes y materiales utilizados para elaborar el cigarrillo, tales como las sustancias residuales de las prácticas agrícolas, del almacenamiento y del procesamiento, el papel que envuelve al cilindro de picadura, el adhesivo de éste, los componentes del filtro y la tinta de la marca que a su vez contiene diferentes pigmentos. En algunos casos la picadura se adultera con los tallos y las raíces de la planta, pudiendo añadirse más componentes tóxicos.

En la preparación de los cigarrillos se utilizan unos 700 aditivos y, aunque no todos se conocen, se citan a modo de ejemplo la colofonia, humectantes como etilenglicol que favorece la formación de microgotas capaces de atrapar más moléculas de nicotina, o el amoniaco que aumenta la velocidad de absorción y la acción de la nicotina. Algunos de los aditivos contenidos en el tabaco no están permitidos por la FDA (Food and Drug Administration), otros se consideran peligrosos para la salud y muchos no han sido estudiados²³.

Humo del cigarrillo:

Actualmente el consumo de tabaco se realiza mayoritariamente mediante la inhalación de los productos de la combustión del cigarrillo. Las *emisiones* son las sustancias generadas con la combustión del producto que son captadas por el fumador activo o pasivo, siendo responsables de la mayor parte de la morbilidad causada por el uso del tabaco.

La temperatura, cercana a los novecientos grados centígrados, alcanzada en la zona incandescente del cigarrillo cuando el fumador aspira, transforma numerosos componentes originales del mismo, dando lugar a reacciones químicas que generan más de 5000 sustancias presentes en el humo del tabaco, muchas de ellas difíciles de identificar. En el cigarrillo se forma un gradiente de temperatura que arrastra componentes de bajo peso molecular entre los que se encuentran polipéptidos del tabaco, los cuales se introducen en el pulmón con la aspiración y podrían estimular una reacción inmune contra ellos. Las partículas del humo de tamaño inferior a una micra, llegan a los alvéolos gracias a su coeficiente de difusión y establecen contacto con las células del sistema inmune.

El humo del cigarrillo es un aerosol²⁴ con una fase gaseosa formada por compuestos volátiles y una fase de partículas formada por compuestos semivolátiles y no volátiles. La concentración de los componentes es diferente según el tipo de corriente. Se conoce como corriente directa o principal la generada por la aspiración del fumador, que pasa directamente desde su boca al aparato respiratorio; antes de llegar a la boca se enfría parcialmente y parte de los componentes del humo quedan depositados en el filtro, siendo el último tercio del cigarrillo el más nocivo. El humo exhalado por el fumador tiene una composición diferente que depende de la manera de fumar de cada individuo. La corriente secundaria o lateral es la que se desprende del cigarrillo en combustión que forma el 66-90% del total del humo del cigarrillo.

La combustión es en todo momento incompleta, sin apenas contacto con el oxígeno, aunque cuando el fumador aspira, al forzar el paso del aire la combustión es de mejor calidad que la de la corriente secundaria cuyo humo, por este motivo, contiene mas tóxicos que el de la corriente principal. El humo ambiental del tabaco (HAT) está formado por el humo exhalado por el fumador y el de la corriente lateral y es el humo inhalado por el fumador pasivo. Se calcula que una persona no fumadora expuesta al humo generado

por otros inhala el 2% del citado humo. El fumador activo es también fumador pasivo pues inhala el humo ambiental y además es un importante inhalador de la corriente secundaria, que suele tener muy próxima.

En el cigarrillo existen sustancias que forman parte de la hoja desde su cultivo y que, mediante la combustión, pueden transformarse en otros productos incluso más tóxicos, tal sucede con el fosfato de los fertilizantes, que contiene una contaminación natural con partículas alfa que le induce a emitir un isótopo radiactivo, el polonio 210, calculándose que un fumador medio irradia sus bronquios con una dosis acumulada de 8 a 9 rads en un año, equivalente a unas cien radiografías. El número de ácidos aromáticos presentes en el humo del tabaco es superior al de estos compuestos en la hoja fresca.

Al aspirar el humo del cigarro encendido, los pulmones absorben hasta el 90% de la nicotina, mientras que si el humo o el tabaco se retienen únicamente en la boca (fumadores de puro, pipa o mascadores de tabaco) solo se absorbe el 35% de la nicotina. Debido a que el pH alcalino favorece la absorción de esta sustancia a través de las mucosas, las compañías tabaqueras añaden derivados del amoniaco en estas labores para aumentar la absorción de nicotina en la boca y favorecer la adicción. Con la misma intención emplean otros recursos como determinadas mezclas de tabaco o ciertos filtros que dejan pasar más nicotina que alquitrán.

Entre las sustancias detectadas en el humo del tabaco, al menos 60 son muy perjudiciales para la salud y aproximadamente 40 son carcinógenos. La mayoría de estos últimos se encuentran en los alquitranes, siendo las nitrosaminas y los hidrocarburos policíclicos aromáticos los más potentes, aunque existen otras como el formaldehído, el polonio 210, el arsénico, el cadmio y el níquel o el cloruro de vinilo. Algunos de estos compuestos son metabolizados por el sistema P-450 pudiendo sus productos metabólicos intermedios interactuar con los nucleótidos del ADN y causar mutaciones.

Tabla 2: Componentes más importantes del humo del tabaco

<p>Fase partícula:</p> <p>Ácidos grasos, ácido láctico, arsénico, antracenos, 1,2 hidroxibenceno, benzopireno, ácido clorogénico, cadmio, cromo, cresol, diclorostilbeno, fenol, 2,4 dimetilfenol, p-etilfenol, fenantrenos, fitosteroles, hidracida, indol, ácido láctico, naftaleno, 2-naftilamina, nicotina, níquel, ortotoluidina, pirenos, plomo, polonio 210, ácido succínico, toluidina, <i>p</i>-glicoproteína, sigmasterol, terpenos.</p>
<p>Fase gaseosa:</p> <p>Ácidos aromáticos, agua, ácido cianhídrico, acetona, acetonitrilo, acetaldehído, acroleína, amoniaco, argon, ácido propiónico, benceno, nitrobenceno, butano, 2-butanona, CO, CO₂, formaldehído, furano, H₂, isopreno, metano, metanol, O₂, óxidos de nitrógeno, nitrosaminas, nitrosopirrolidina, 2-nitropropano, pirrolidona, tolueno.</p>

Además de la nicotina, entre las partículas del humo del tabaco se encuentran metales como el aluminio, el plomo, el mercurio y el cobre y otras sustancias como polifenoles, terpenos y proteínas como la *p*-glicoproteína²⁵. Los radicales libres presentes en algunas partículas oxidan las proteínas ocasionando inflamación y lesión tisular y, al actuar sobre otras sustancias, aumentan la toxicidad de las mismas. Recientemente un grupo español ha publicado la importancia de la oxidación de la creatin kinasa en la alteración de las proteínas musculares, lo cual desempeña un papel importante en la disfunción muscular de pacientes con EPOC²⁶.

Los gases más importantes que componen el humo del tabaco son el nitrógeno, oxígeno, dióxido de carbono (CO₂) y monóxido de carbono (CO). También están presentes, entre otros, el amonio, metano, benceno, tolueno, ácido fórmico y metanol. Algunos actúan como tóxicos irritantes para la conjuntiva y vías aéreas superiores: el CO, amoniaco, acetona, acroleína, cianuro de hidrógeno, metanol y tolueno.

La *p-glicoproteína del tabaco* (GPT) fue descrita inicialmente por Wright²⁷, quien la extrajo de la hoja de tabaco curado. Su peso molecular es de 18 kD, contiene hierro y residuos polifenol. Forma parte del complejo rutina-ácido clorogénico del que depende el color del tabaco. En la electroforesis migra hacia el ánodo y se tiñe con azul de Coomassie y con ácido peryódico de Schiff.

Tabla 3: Composición de la *p-glicoproteína del tabaco*

AMINOÁCIDO	RESIDUOS	AMINOÁCIDO	RESIDUOS
Lisina	5,9 %	Alanina	6,9 %
Histidina	2,4 %	Cisteína	6,4 %
Arginina	2,6 %	Valina	4,9 %
Á. aspártico	9,8 %	Metionina	2,2 %
Treonina	4,8 %	Isoleucina	4,6 %
Serina	8,6 %	Leucina	4,9 %
Á. glutámico	10,7 %	Tirosina	3,1 %
Prolina	7,3 %	Fenilalanina	2,9 %
Glicina	12 %		

En 1976 Becker y su grupo confirmaron la composición de la GPT (Tabla 3) y comprobaron su presencia no solo en la hoja de tabaco, sino también en el condensado de humo de los cigarrillos, demostrando así que se mantenía tras la combustión²⁸. Este grupo de investigadores demostró en diversos estudios las propiedades de esta sustancia. Su capacidad para estimular la mitogénesis y la diferenciación de los linfocitos B en ratones se debe a los residuos polifenólicos²⁹. Los polifenoles son miembros de una gran familia de compuestos producidos por las plantas cuya función es la defensa contra infecciones fúngicas y bacterianas. Además la GPT posee capacidad inmunógena y puede activar el factor XII del sistema de la coagulación, participando en la coagulación, la fibrinólisis y el sistema de las kininas³⁰. En 1995 el grupo de Becker publica cómo la GPT extraída de la hoja o del condensado de tabaco es capaz de activar el complemento por la vía clásica mediante interacción directa con la fracción C_{1q}, localizando en esta fracción el lugar de la unión con la proteína del tabaco³¹.

El condensado de humo de tabaco (CHT), se obtiene mediante máquinas que recogen y absorben el humo de los cigarrillos en combustión³². Se requieren aproximadamente 50.000 cigarrillos para conseguir un kilogramo de condensado. El

estudio de la composición del CHT se lleva a cabo de forma progresiva, separando primero la fracción volátil, después las fracciones solubles en agua, éter, metanol, ciclohexano o nitrometano y, finalmente, una fracción insoluble que se van analizando individualmente. Además se fraccionan según el carácter ácido, básico o neutro, débil o fuerte. Las sustancias contenidas en el CHT incluyen entre otras ésteres bencílicos, miristicina, aminas aromáticas, naftoquinona y varios pigmentos de alto peso molecular de estructura compleja³³.

Tanto en el extracto de hoja de tabaco curado como en el humo del tabaco, se han encontrado productos de la glicosilación altamente reactivos, denominados por Cerami *glicotoxinas*, sustancias capaces de reaccionar con los grupos amino de los ácidos nucleicos, proteínas y lípidos para convertirse en *productos avanzados finales de la glicosilación* (AGEs, advanced glycation end products), que intervienen en la arterioesclerosis y en la carcinogénesis provocados por el tabaco así como en otras reacciones involucradas en los procesos de envejecimiento³⁴.

1.1.3. Impacto del Uso del Tabaco en la Salud

Antes de entrar propiamente en este tema, y únicamente a modo de llamada de atención, sería importante señalar dos aspectos en cuanto a la morbilidad ocasionada por el uso del tabaco en nuestra sociedad: las muertes debidas a incendios por colillas mal apagadas y los accidentes de tráfico ocasionados por distracciones al encender o apagar los cigarrillos durante la conducción.

Adicción

La valoración social del consumo de tabaco ha evolucionado a lo largo de la historia hasta ser considerado como una adicción en los años 80 del pasado siglo. Hoy la dependencia del tabaco debe entenderse como una enfermedad crónica, con ciclos de remisiones y recaídas que obligan al personal sanitario a mantener un seguimiento a lo largo del tiempo³⁵. La nicotina contenida en el tabaco es la sustancia que genera la dependencia, la tolerancia y el síndrome de abstinencia con su retirada, por eso el tabaquismo se encuentra clasificado como un trastorno relacionado con el uso de sustancias, tanto en el DSM-IV como en el CIE-10^{36,37}.

A través del humo inhalado, se introducen con cada cigarrillo entre 1 mg y 2 mg de nicotina que se distribuyen rápidamente por todo el organismo, tardando unos 10 seg en llegar al cerebro donde el alcaloide se une a los receptores nicotínicos colinérgicos, nAChRs, provocando la liberación de neurotransmisores como dopamina, serotonina, glutamato, acetilcolina, GABA y diversos péptidos opioides endógenos. Algunos de estos neurotransmisores, como la dopamina, inducen sensación de bienestar, provocando primero excitación y después relajación, ayudan a mantener la alerta y reducen la ansiedad. Según Piccioto y col.³⁸ el receptor nicotínico modula las vías involucradas en la respuesta al estrés, a la ansiedad y a la depresión en el cerebro, siendo la acción de la nicotina sobre los receptores dopaminérgicos la responsable del refuerzo positivo de los sistemas biológicos de recompensa. También facilita el incremento de la hormona del crecimiento y de la adrenocorticotropa dando lugar a la descarga de adrenalina por la glándula suprarrenal, que a su vez, provoca hiperglucemia, supresión de la secreción de insulina y otros efectos cardiovasculares que se mencionan más adelante¹⁸. La exposición prolongada a la nicotina conduce a un aumento de los receptores para la misma, lo cual lleva a la tolerancia a la dopamina, precisando cada vez más dopamina para mantener sensaciones placenteras y produciendo el síndrome de abstinencia si cesa el aporte de nicotina.

Por otra parte, se sabe que el sabor es importante para la adicción al tabaco. Se ha comprobado que en las papilas gustativas existen receptores nicotínicos colinérgicos y

también que la nicotina activa los receptores TRPM5 para el gusto amargo presentes en las papilas gustativas, llegando a través de la vía sensorial del gusto hasta la ínsula, área de la corteza para este sentido³⁹.

La nicotina, absorbida a través de los alvéolos o de la mucosa oral, es posteriormente metabolizada en el hígado a través del citocromo P-450 transformándose en cotinina que es eliminada por la orina.

La adicción no es el único efecto que el tabaco provoca en la salud humana, a continuación se revisan algunos de los trastornos más importantes que se relacionan con el uso del tabaco.

Cáncer de diferentes localizaciones

En 1918 los japoneses Yamagiwa e Ichikawa demostraron por primera vez la naturaleza carcinogénica de los hidrocarburos presentes en el humo del cigarrillo⁴⁰. En la actualidad entre el 20 y el 40% de los fallecimientos humanos por cáncer están relacionadas con sustancias químicas carcinógenas presentes en el tabaco, del tipo iniciador y del tipo promotor⁴¹. Aunque su acción carcinógena se produce principalmente en los tejidos que están en contacto directo con el tabaco, estas sustancias, además de inhalarse, se disuelven en la saliva, llegan al intestino donde son absorbidas pasando al hígado y de ahí a la circulación sistémica, siendo finalmente eliminadas por la orina. Se relacionan a continuación las neoplasias en cuya génesis se ha demostrado la importancia del tabaquismo⁴²:

- En el aparato respiratorio el cáncer de pulmón, especialmente el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide y el cáncer de tráquea. En la actualidad las cifras de cáncer de pulmón en la mujer están igualando a las del hombre debido a la incorporación progresiva del sexo femenino a la adicción⁴³.

- Cáncer de boca, lengua, labio, cavidad oral, faringe y laringe. El riesgo se mantiene para los fumadores de puros o pipa. En estos tipos de cáncer, el alcohol consumido de forma concomitante aumenta el riesgo de aparición de tumores, pudiendo actuar en la boca como solvente, y a nivel hepático induciendo cambios en el metabolismo de las sustancias carcinogénicas⁴⁴.

- Cáncer de esófago y estómago⁴⁵ relacionados con los carcinógenos deglutidos. También interviene en el origen del cáncer de páncreas⁴⁶ y ano⁴⁷.

- Cáncer de vejiga urinaria, relacionado con la β -naftilamina, cáncer de riñón y uréter⁴⁸.

- Cáncer de cuello uterino y vulva en las mujeres⁴⁵ y en los varones cáncer de pene⁴⁹.

- Ciertas leucemias relacionadas con el benceno, nitrosaminas y polonio.

Enfermedades cardiovasculares.

Originadas por los efectos de la nicotina y del monóxido de carbono (CO).

La nicotina²⁵ provoca aumento de catecolaminas en sangre que aumentan la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, produciéndose mayor demanda de oxígeno por parte del miocardio. También se eleva la concentración de lipoproteínas de baja densidad y de ácidos grasos libres. Por su parte la nicotina facilita la descamación del endotelio y por ende la adherencia plaquetaria que, a su vez, provoca la liberación de factores estimulantes de las células de la capa muscular.

El CO, después de atravesar la membrana alveolo-capilar, se combina con la hemoglobina formando la carboxihemoglobina (CHB), principal responsable del daño

vascular en los fumadores pues se forma en cantidades importantes (16-18%), siendo capaz de lesionar las fibras cardíacas y el endotelio vascular, lo que vuelve a favorecer la adhesividad plaquetaria y la proliferación de la capa muscular. La CHB da lugar a una disminución del transporte de oxígeno que conduce a policitemia y todo ello, unido a la mayor demanda de O₂ por el miocardio, facilita la aparición de isquemia miocárdica.

El tabaco facilita la aterogénesis por diversos mecanismos, tanto la nicotina como el CO lesionan el endotelio, alteran los lípidos sanguíneos y aumentan la agregación plaquetaria activando el mecanismo intrínseco de la coagulación.

Todo lo anterior explica la mayor incidencia de las siguientes patologías en fumadores:

- Cardiopatía isquémica, es la mayor causa de mortalidad.
- Enfermedad cerebrovascular, en segundo lugar. El ictus trombótico tiene mayor incidencia en mujeres que en varones.
- Aparición y progreso de la enfermedad vascular periférica debido a la suma del efecto vasoconstrictor directo y de la facilitación de la aterosclerosis. La tromboangiitis obliterante es una vasculitis que aparece casi exclusivamente en fumadores o mascaradores de tabaco y supone el 95% de las vasculopatías periféricas. Se ha sugerido que el tabaco podría desencadenar un proceso inmunológico que conduciría a disfunción de los vasos y a la formación de trombos. Algunos pacientes presentan pruebas intradérmicas positivas con extracto de tabaco y deterioro del músculo liso, que regula la vasodilatación periférica dependiente del endotelio. Se ha visto mayor prevalencia de los factores HLA-A9, HLA-A54 y HLA-B5 lo que sugiere un componente genético de la enfermedad.
- Arritmias
- Hipertensión arterial
- Arterioesclerosis, se inicia antes y se asocia a peor pronóstico.

Enfermedades respiratorias

El humo del tabaco provoca pérdida del epitelio ciliar, aumento de células caliciformes e hipertrofia glandular y produce cambios en la permeabilidad epitelial facilitando la penetración de alérgenos⁵⁰, altera la estructura de toda la vía respiratoria y de los capilares e interfiere en los mecanismos de defensa pulmonar provocando:

- Síntomas respiratorios inespecíficos: tos, laringitis crónica, expectoración, disnea y sibilancias, que se han relacionado con el alquitrán y con otras sustancias presentes en el humo del tabaco e hiperreactividad bronquial aumentada tanto en asmáticos como en no asmáticos.
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Aparece en un 15-20% de los fumadores y se relaciona con el tabaco en el 90% de los casos. Es la enfermedad respiratoria más prevalente y la que consume más recursos. En España es la cuarta causa de mortalidad.

El tabaco no actúa con la misma virulencia en todos los individuos. En 1977 Fletcher⁵¹ observó que, mientras que en la mayoría de la población se producía un descenso fisiológico del VEMS de 30 ml/año, en un subgrupo de fumadores se perdían 150 ml/año, siendo este el grupo que desarrollaba EPOC. Este concepto fue denominado *susceptibilidad al tabaco*⁵² y depende de factores como raza⁵³, sexo, factores genéticos⁵⁴, infecciones del tracto respiratorio inferior padecidas en la infancia⁵⁵, atopia⁵⁶, alteraciones del desarrollo pulmonar fetal⁵⁷ y de factores externos como la contaminación del aire ambiental⁵⁸ y la ingesta de antioxidantes⁵⁹.

La exposición crónica al humo del tabaco provoca inflamación de la mucosa bronquial, tanto por el daño directo sobre la barrera de defensa como por la alteración en el funcionamiento de algunas células inflamatorias. La reacción inflamatoria se produce en la vía aérea, en el parénquima pulmonar y en el lecho vascular, ya desde los estadios más precoces de la enfermedad, e implica a diversos tipos de células y mediadores inflamatorios. Las consecuencias son entre otras:

1. Disbalance entre proteasas y antiproteasas celulares desencadenado directamente por el humo tabaco que provoca incremento en la elastasa leucocitaria y bloquea la α -1-antitripsina, al oxidar el residuo metionina de la posición 358 que constituye el sitio de acción de la enzima⁶⁰.
2. Pérdida del equilibrio entre el estrés oxidativo generado por el humo del tabaco y las sustancias liberadas por las células inflamatorias y la capacidad antioxidante del medio
3. Alteración en los mecanismos de reparación alveolar.

Esta cascada de fenómenos produce alteraciones anatómicas y estructurales en todas las zonas del pulmón, que conducen a la obstrucción de la vía aérea con progresiva limitación al flujo aéreo y a la alteración en el intercambio de gases, características de la EPOC.

- Asma y tabaco:

El tabaquismo representa un factor de riesgo para padecer asma tanto atópica como no atópica⁶¹. Los hijos de padres fumadores desarrollan asma con mayor frecuencia, siendo también un factor de riesgo para sufrir asma en el caso de pacientes adultos con rinitis alérgica⁶².

El tabaco puede modificar la respuesta inmune asociada al asma, el óxido nítrico contenido en el humo induce la apoptosis de los eosinófilos que disminuyen en el esputo inducido de los asmáticos fumadores con respecto a los no fumadores, la IL-18 también está disminuida lo que altera el equilibrio Th_1/Th_2 , facilitando la respuesta Th_2 ⁶³, además aumenta el estrés oxidativo⁶⁴ y la inflamación neurógena.

Se comporta como un agente oxidante que puede actuar sobre determinados polimorfismos genéticos, induciendo la aparición de asma en individuos predispuestos⁶⁵. A su vez existen condicionantes genéticos de los que depende la acción del tabaco para generar asma, como los relacionados con los polimorfismos en el gen de la IL-13⁶⁶.

El humo del tabaco se considera un desencadenante de exacerbaciones en el asma, empeora la evolución de la enfermedad y disminuye la eficacia de los corticoides⁶⁷, además los cambios inflamatorios que provoca pueden favorecer la sensibilización a los alérgenos.

Recientemente un grupo español ha publicado la intervención del tabaco como alérgeno en el asma y en otras enfermedades bronquiales inflamatorias⁶⁸.

- Otras enfermedades respiratorias. Infecciones virales y bacterianas, tuberculosis pulmonar, hemorragia pulmonar, enfermedad pulmonar metastásica, neumotórax espontáneo, granuloma eosinófilo, bronquiolitis obliterante, asbestosis y las manifestaciones pulmonares de la artritis reumatoide son otras enfermedades pulmonares en las que se ha encontrado asociación con el tabaquismo, pudiendo explicarse por la acción del tabaco sobre el sistema inmune y por su capacidad de inducir lesiones celulares^{69,70}.

- Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño. Los fumadores tienen mayor número de eventos respiratorios nocturnos, aumentando de forma proporcional al consumo de cigarrillos/día⁷¹.

Patología digestiva

- Disminución del sentido del gusto, debido al efecto de la nicotina sobre la vascularización de las papilas gustativas fungiformes que se aplanan y pueden llegar a desaparecer⁷².
- Gastritis crónica.
- Úlcera gastroduodenal, más frecuente y de evolución más tórpida en fumadores⁴⁹.
- Esofagitis por reflujo.
- Anorexia.

Patología no neoplásica de la cavidad oral

En los fumadores, el humo del tabaco entra en el organismo por la boca, donde permanece más o menos tiempo según las costumbres del sujeto y de si es fumador de pipa o cigarro puro. En la boca provoca diferentes alteraciones⁴⁴:

- Cambios en la coloración de los dientes y halitosis.
- Estomatitis del fumador por efecto irritativo del tabaco.
- Enfermedad periodontal.

El tabaco disminuye la respuesta inflamatoria de polimorfonucleares y macrófagos de la saliva ante los microorganismos responsables de la placa bacteriana, debido a la acción continua de la nicotina y al calor del humo. Los neutrófilos de los fumadores presentan menor capacidad de fagocitosis y de quimiotaxis local en la enfermedad periodontal, estando disminuida su producción de inhibidor de la proteasa, la generación de superóxido y de peróxido de hidrógeno y la expresión de moléculas de adhesión, dando lugar a una actividad defensiva deficiente y a una mayor destrucción tisular⁷³.

La nicotina inhibe el crecimiento de los fibroblastos, impide su adhesión a la superficie radicular, suprime la proliferación de osteoblastos, estimula la actividad de la fosfatasa alcalina⁷⁴, limita la síntesis de colágeno y por tanto obstaculiza la formación de hueso. Todo ello se traduce en una mayor susceptibilidad para la enfermedad periodontal y peor respuesta al tratamiento de la misma⁷⁵.

Los fumadores con enfermedad periodontal presentan mayor probabilidad de infección por diversas bacterias patógenas, como *Porphyromona gingivalis* o *Prevotella intermedia* entre otras, y mayor prevalencia de *Escherichia coli* o *Candida albicans* como consecuencia de la disminución de la presión de oxígeno en la bolsa debido al efecto local del humo del tabaco, que favorece el crecimiento de anaerobios⁷⁶.

Consecuencias del tabaco en hijos de madres fumadoras

- Las cifras de muerte súbita del lactante se duplican.
- En hijos de madres que fumaron en el embarazo se han descrito dificultades en el aprendizaje, disminución del cociente intelectual, problemas de comportamiento y aumento de enfermedades vasculares a lo largo de su vida⁷⁷.
- Los hijos de madres que han sido fumadoras o que se han expuesto al humo del tabaco ambiental durante el embarazo sufren asma bronquial con mayor frecuencia⁷⁸.
- Riesgo aumentado de padecer dermatitis atópica, proporcional al nivel de cotinina en sangre de la madre y del cordón en el momento del nacimiento⁷⁹.
- Aumento en un 30% de otitis crónica infecciosa y de sordera.

- Aumento de la frecuencia de labio leporino.

Efectos del tabaco en la mujer

- Algunos estudios relacionan el cáncer de mama con el consumo de tabaco si el inicio fue temprano y se mantiene más de 30 años⁸⁰.
- Menopausia precoz.
- Las mujeres fumadoras que toman anticonceptivos orales tienen mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.
- Infertilidad y embarazo ectópico, secundarios a mayor número de infecciones tubáricas.
- En el embarazo se han descrito mayor incidencia de patología placentaria, aborto, retraso en el crecimiento intrauterino, parto prematuro y el conocido como *síndrome de tabaco fetal*⁸¹, debido a la nicotina, que incluye disminución de peso al nacer, alteraciones endocrinas, mutaciones del ADN que facilitan la aparición de diversos tumores cerebrales, leucemia o linfoma y alteraciones en la función pulmonar.

Patología dermatológica

El tabaco, tanto por la acción del humo ambiental como por la llegada de toxinas a través de la sangre, provoca el envejecimiento cutáneo, condicionando el llamado *rostro del fumador*⁸², que se caracteriza por:

- Aparición de arrugas finas en labios superiores y contorno de ojos, líneas profundas y superficiales en mejillas.
- Adelgazamiento de la cara con prominencia de los pómulos.
- Piel de aspecto rugoso e infiltrado.
- Coloración enrojecida o ligeramente grisácea.

1.1.4. Tabaco y Sistema Inmune

El tabaco y sus productos pueden actuar sobre el sistema inmune como agentes tóxicos o como antígenos. Su acción puede ser estimuladora o depresora dependiendo de diversas circunstancias no completamente conocidas. Se enumeran a continuación algunas de las acciones conocidas del tabaco sobre el sistema inmune.

- La nicotina atrae a los neutrófilos, que intervienen ante la acción de sustancias tóxicas mediante la fagocitosis como parte de la defensa innata.

- La exposición pasiva al humo de tabaco produce aumento de la quimiotaxis, del recuento de leucocitos y de la liberación de productos oxidantes reactivos por los leucocitos activados, aunque las citocinas proinflamatorias IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , e IL-6 no se han visto aumentadas. La inhalación de la corriente lateral del humo del cigarrillo produce un cebado o *priming* del leucocito que facilita el daño tisular debido a la liberación de productos oxidantes⁸³.

- Cuando se enfrentan leucocitos y extracto de tabaco, aumenta la producción del factor inhibidor de la migración celular (MIF), linfocina que evita la migración de los macrófagos. Esto sucede tanto en fumadores como en no fumadores, si bien el efecto es mayor en los primeros y dependiente de la cantidad de tabaco consumido⁸⁴.

- La hidroquinona, el 1,2 hidroxibenceno (catecol) y en menor grado la nicotina, que pueden atravesar la mayoría de los filtros de los cigarrillos, provocan una disminución de la secreción de IL-1 β , IL-2, IFN- γ y TNF- α por las células mononucleares circulantes, citocinas que actúan en la inmunidad antitumoral y antiinfecciosa⁸⁵. El condensado de humo de tabaco suprime la acción reguladora de las células dendríticas del epitelio

respiratorio sobre las células T, favoreciendo un desarrollo de la respuesta inmune tipo Th₂ e inhibiendo las citocinas de la respuesta Th₁. Esta sería la causa del desarrollo de cáncer, infecciones y enfermedades alérgicas en los fumadores⁸⁶.

- Los fumadores tienen menor concentración sérica de IgG e IgM y mayor concentración de IgE que los no fumadores⁸⁷. El aumento de IgE se ha asociado con eosinofilia⁸⁸. En hijos de padres fumadores se ha encontrado igualmente eosinofilia y aumento de IgE en algunos trabajos⁸⁹, si bien otros autores no encuentran IgE aumentada en niños que sufren la exposición al humo generado por sus padres⁹⁰. En el estudio de Burrows refieren valores mayores no solo de IgE sino también de IgA entre los fumadores⁹¹. Miyake y col. estudian en Osaka un grupo de 980 embarazadas comprobando un aumento de la IgE total en las fumadoras de más de 8 paquetes/año, mientras que en las no fumadoras expuestas al HAT la concentración de IgE estaba dentro de la normalidad⁹². El aumento de IgE en fumadores es debido probablemente a las alteraciones que provoca en la regulación de la IgE, pues se ha visto que las células mononucleares circulantes de los fumadores producen mayor cantidad de IL-4 que las de los no fumadores, pudiendo ser esta la causa del aumento de IgE no relacionada con la atopia que se encuentra en los fumadores⁹³. No obstante Burrows apuntaba también la posibilidad de que fuera una respuesta a los antígenos del tabaco o a los antígenos bacterianos que infectan la vía aérea de los fumadores.

- En los fumadores la concentración de IgA en secreciones sufre inicialmente una elevación, pero en etapas posteriores la inmunidad mediada por IgA disminuye tanto en suero como en saliva y en secreción bronquial.

- Las células alveolares humanas incubadas con glicoproteína del tabaco (GPT) sintetizan IL-1, factor de crecimiento plaquetario (PAF) e IL-6, entre cuyas funciones se encuentra la quimiotaxis de linfocitos, monocitos, neutrófilos y células de músculo liso⁹⁴. Los neutrófilos segregan proteasas y glicosidasas. Los linfocitos B estimulados por la IL-6 producen inmunoglobulinas y autoanticuerpos. Todo este proceso contribuye al daño pulmonar.

- En pacientes con EPOC, la autorespuesta inmune adaptativa mediada por IgG, contra el epitelio pulmonar y contra el endotelio vascular podría estar determinada por las alteraciones que sobre los componentes celulares provocan las sustancias contenidas en el humo del tabaco. Se ha visto depósito de IgG y de la fracción 3 del complemento⁹⁵.

- En pacientes con enfisema inducido por el tabaco se han evidenciado linfocitos B que segregan anticuerpos contra la elastina⁹⁶. El tabaco altera la concentración de antitripsina y la capacidad inhibitoria de la tripsina del suero⁹⁷. En pacientes fumadores con enfisema y EPOC se ha comprobado un aumento de todos los fenotipos linfocitarios, principalmente de CD8+, proporcional al índice tabáquico, así como aumento de la apoptosis de las células alveolares. La activación linfocitaria depende de la presentación de antígenos que en este caso podrían ser autoantígenos debido a la acción del tabaco sobre las células alveolares⁹⁸.

- En sujetos jóvenes fumadores sanos se ha comprobado mayor concentración sérica del receptor soluble de la IL-2, que se relaciona con el aumento en la expectoración⁹⁹.

- La exposición al humo aumenta la expresión y secreción de IL-13 en niños con asma alérgico cuyos padres fuman en el domicilio¹⁰⁰.

1.1.5. Tabaco y Patología Laboral

Ya en 1713 Ramazzini¹⁰¹ escribió acerca de las enfermedades de los trabajadores del tabaco al observar que el polvo de tabaco producido en lugares dedicados al picado de las hojas, húmedos y poco ventilados, ocasionaba cefalea, tos, náuseas y vómitos a los

trabajadores. Popescu en los años 60 comprueba que la exposición a las hojas de tabaco puede desencadenar¹⁰² patología tóxica, irritativa y alérgica, encontrando un 48% de los trabajadores con rinitis, un 22% con dermatitis atópica, asma bronquial en el 17% y bronquitis aguda en el 13%. Más tarde Kjaergaard y Pedersen dan a conocer casos de irritación conjuntival, de los labios y de la vía aérea superior relacionados con la exposición al polvo del tabaco, así como valores disminuidos con respecto a los teóricos de la capacidad vital forzada (FVC) y del flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁)¹⁰³.

Ghosh describe en 1980¹⁰⁴ asociación entre la sintomatología de los trabajadores de la industria del tabaco y una concentración elevada de nicotina y cotinina en orina. Observó patología ocupacional en el 89% de los agricultores que se dedicaban al cultivo de tabaco y manejaban las hojas de la planta. A partir de los estudios de Swinker y Meredith en 2000¹⁰⁵ se considera la *enfermedad del tabaco verde* como enfermedad ocupacional debida a la absorción de nicotina a través de la piel, producida por el contacto mantenido con la hojas frescas o curadas de la planta del tabaco, que podía prevenirse con la utilización de guantes y mascarilla.

Mustajbegovic y col. estudian a 121 trabajadores de una fábrica croata de cigarrillos evidenciando disminución en FEV₁, FEF₂₅ y FEF₅₀, lo que sugiere un efecto constrictor del polvo de tabaco en la pequeña vía aérea¹⁰⁶. Los trabajadores sufrían disnea, tos, expectoración, y en 6 casos se llegó al diagnóstico de asma ocupacional; además presentaban sequedad de nariz y garganta e irritación conjuntival. Referían también sangrado y mucosidad nasal, así como dolores de cabeza en el 36% y náuseas y vómitos que relacionaban con el olor del tabaco. Al estudiar las condiciones de la factoría hallaron niveles del polvo de tabaco, temperatura y humedad por encima de lo legalmente permitido. Por el contrario Uitti y col.¹⁰⁷ estudian a los trabajadores de una factoría finlandesa de tabaco que había renovado los sistemas de ventilación un año antes del estudio, sin encontrar diferencias entre los grupos expuesto y no expuesto al polvo del tabaco, en cuanto a enfermedades pulmonares y alteraciones en la función pulmonar. Al realizar la entrevista, 5 trabajadores comunicaron haber presentado síntomas que resultaban compatibles con alveolitis alérgica extrínseca, padecidos antes de la reforma, que no se habían repetido en el último año. Llama la atención, al compararlo con otros estudios, la ausencia de pruebas positivas con extracto de tabaco, excepto en una trabajadora con antecedentes de síntomas compatibles con alergia al polvo de tabaco que por este motivo había sido trasladada a la cocina de la fábrica hacía tiempo.

Huuskonen y col. publican tres casos de alveolitis alérgica extrínseca en trabajadores de una fábrica, provocados por *Aspergillus* que había colonizado las hojas de tabaco¹⁰⁸. Llamam la atención sobre el grupo de las neumonitis de hipersensibilidad, patología ocupacional que puede aparecer también en este ámbito laboral con especiales condiciones para ello.

En 2004 Chloros y su grupo estudian a los 1020 trabajadores de una fábrica griega de tabaco en la que existían altos niveles de polvo de tabaco suspendido¹⁰⁹. La prevalencia de bronquitis crónica fue inferior a la del grupo control, no se encontró ningún caso de asma bronquial ni de alveolitis alérgica extrínseca y los valores de FEV₁, FVC y FEV₁/FVC fueron mayores en los trabajadores que en el grupo control, aunque el FEF_{25-75%} resultó inferior en los trabajadores. El porcentaje de rinitis entre los trabajadores fue de 27,3% frente al 17,9% del grupo control. Las pruebas cutáneas con extracto del polvo suspendido resultaron positivas en el 7,9% (6/76) de los trabajadores con rinitis y ninguno en el grupo control, la provocación nasal con el extracto del polvo de la fábrica fue positiva en el 27,6% de los casos con rinitis (21/76) y solo en 3 personas del grupo control. Se encontró IgE a tabaco en suero en el 5,2% (4/76) del grupo con rinitis. Según estos datos quedaron diagnosticados de rinitis por sensibilización a polvo de tabaco 6

pacientes, 4 de los cuales presentaban también IgE a tabaco positiva. Los autores creen que en el resto de trabajadores con rinitis, la causa de la irritación de la mucosa nasal es la inhalación crónica de polvo, debido principalmente a la acción de sus componentes químicos y en menor grado a su acción mecánica. El polvo de diversos materiales provoca, por efecto mecánico, afectación del aclaramiento mucociliar¹¹⁰. El resultado positivo de la provocación nasal en los 15 casos de pacientes con rinitis y pruebas cutáneas negativas para el polvo del tabaco lo atribuyen a la existencia de rinitis idiopática, y no al posible efecto irritativo del extracto de tabaco, pues el hecho de haber encontrado únicamente tres provocaciones positivas en el grupo control indica que la concentración de polvo de tabaco empleada carece de acción irritativa.

Como medidas preventivas para disminuir los riesgos laborales asociados a las fábricas o al cultivo de tabaco, los distintos autores recomiendan cumplir la legislación, tanto en lo referente a instalaciones, ventilación y control de partículas ambientales, como en lo relativo a las medidas de autoprotección del trabajador, guantes, mascarillas y duchas. Resulta recomendable que los trabajadores no fumen y que los portadores de atopia o de enfermedades respiratorias estén convenientemente controlados si trabajan en una fábrica de tabaco.

1.1.6. Tabaco y Fosas Nasales

La inhalación del humo ambiental de tabaco en el tabaquismo pasivo tiene lugar principalmente a través de las fosas nasales, pero también los fumadores activos inhalan parte del humo por esta vía. Los fumadores eliminan el humo tanto por la boca como por la nariz. Según los datos ya citados de prevalencia de tabaquismo en la Comunidad de Madrid¹⁴, sumando la proporción de fumadores, 29,1% y el 33,5% de la población considerada fumadora pasiva, resulta un 62,6% de población que en 2005 tenía contacto con el humo del tabaco a través, en muchos casos, de las fosas nasales.

Algunas sustancias contenidas en el humo del tabaco como el monóxido de carbono, el amoníaco, el metanol, la acroleína y diversos aldehídos, provocan irritación conjuntival, faríngea y de la mucosa nasal¹¹¹.

Estudiando si el tabaco produce hiperreactividad en la mucosa nasal, Small y col. no encuentran diferencias en la respuesta a la provocación nasal inespecífica con histamina en fumadores y no fumadores¹¹².

Hill en 1761 observó la aparición de pólipos en la mucosa nasal de los consumidores de rapé, que se malignizaron en 2 casos, siendo ésta probablemente, la primera asociación del cáncer con el consumo de tabaco¹¹³. Recientemente Yee y col.¹¹⁴ han publicado el hallazgo de metaplasia escamosa en la mucosa olfatoria de fumadores activos con rinosinusitis crónica que no aparece en individuos con el mismo tipo de rinitis, no fumadores o no expuestos al humo ambiental de tabaco. El efecto del tabaco es mayor en el carcinoma de células escamosas de la nariz y de los senos que otros tipos de cáncer como el adenocarcinoma¹¹⁵. Los fumadores con un índice tabáquico elevado tienen cinco veces más riesgo de padecer cáncer en la cavidad nasal y en los senos paranasales¹¹⁶. Diversos estudios ponen de manifiesto que la exposición pasiva al humo del tabaco tiene una fuerte correlación con la aparición de cáncer en fosas nasales y senos paranasales, siendo esta correlación mayor cuanto mayor es la cantidad de humo al que se está expuesto^{117,118}.

El humo del tabaco se considera un factor pronóstico negativo en la rinosinusitis crónica debido a la afectación del aclaramiento mucociliar. En la publicación de Tamashiro y col. se comprueba que la exposición de la mucosa ciliar a los productos de la combustión del cigarrillo provoca falta de formación de los cilios o el acortamiento de estos, siendo el efecto dosis dependiente y notable a partir de 30 µg/ml de condensado

de tabaco¹¹⁹. En otros estudios sin embargo no se confirma que la exposición pasiva al humo del tabaco afecte al aclaramiento mucociliar en niños¹²⁰.

Hay personas que presentan diversos síntomas nasales y de las vías respiratorias superiores, cuando se exponen a niveles bajos de sustancias volátiles comunes que incluyen el humo de los cigarrillos¹²¹. En estos individuos, considerados como *sensibles* al HAT, existen diferencias en cuanto a los síntomas nasales, la resistencia nasal y el pico flujo inspiratorio nasal cuando respiran aire limpio y cuando respiran aire con humo de tabaco. La resistencia nasal se llega a incrementar hasta en un 265%¹²². Este mismo grupo ha demostrado que sujetos sanos desarrollan congestión nasal y aumento de síntomas de rinitis cuando se exponen a niveles moderadamente altos de corriente secundaria del humo de los cigarrillos, sin que esto se acompañe de cambios en el recuento total de células, neutrófilos en sangre o concentración de albúmina y sin evidencia de aumento de permeabilidad vascular; dentro de este grupo, los sujetos que presentaban las mayores respuestas fisiológicas e inflamatorias eran los individuos con *sensibilidad* al humo del tabaco¹²³. Esta *sensibilidad* ha sido, en general, poco estudiada, considerándose debida a un mecanismo irritativo.

Syabbalo y su grupo observan que el humo del tabaco aumenta la resistencia de la mucosa nasal al flujo aéreo, especialmente en adultos jóvenes¹²⁴. En Francia se comprobó en un estudio con 27.600 sujetos una estrecha relación entre el tabaquismo y la existencia de síntomas crónicos nasales en jóvenes de 17-19 años¹²⁵, encontrando mayor frecuencia de obstrucción nasal cuánto mayor era el consumo de tabaco. Annesi-Maesano y col. comprobaron igualmente que el tabaquismo es un factor de riesgo para la rinitis crónica y que su prevalencia aumentaba significativamente dependiendo del consumo diario de tabaco¹²⁶. En un estudio más reciente del mismo grupo se relaciona el tabaquismo con la presencia de asma y rinitis graves, hecho que no impide que los adolescentes franceses se inicien en el tabaquismo ni favorece su intención de abandonarlo¹²⁷.

Los fumadores padecen con más frecuencia que los no fumadores irritación ocular y menor percepción para los olores. Algunos presentan con el humo del tabaco cefaleas e irritación nasal (rinorrea, congestión nasal y estornudos) o síntomas de rinitis crónica que se acentúan cuanto más tabaco consumen. El hecho de fumar se asocia con la aparición de rinitis no infecciosa en ambos sexos¹²⁸.

Briggs y col. analizan por qué el resultado de la cirugía endoscópica en fumadores es peor que en los no fumadores, creyendo que es debido a la alteración que el tabaco provoca sobre los cilios y el transporte mucociliar, que conducen a estasis del moco y a un estado proinflamatorio con aumento de las citocinas IL-5, IL-8 y del factor de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos¹²⁹.

Al evaluar la importancia del tabaquismo en la enfermedad alérgica de la vía aérea superior los resultados son contradictorios, ya que algunos autores como Burrows no sólo no encuentra una asociación entre ellos sino que en sus observaciones la alergia resulta menos común en fumadores y el tamaño de las pruebas alérgicas es menor que en los no fumadores⁹¹. En Corea tampoco se encontró que el tabaquismo representara un factor de riesgo en la rinosinusitis crónica¹³⁰. En un estudio de prevalencia semejante al ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), llevado a cabo en Japón, se concluye que el tabaquismo no se relaciona con la rinitis alérgica, al menos en la localidad rural a la que se refiere esta publicación¹³¹. Bousquet PJ y col. han publicado una revisión¹³² en la que analizan dos estudios previos sobre pacientes con rinitis alérgica (RA) no tratada, encuentran que el 21% eran fumadores y el 11% exfumadores, presentando el 78% rinitis moderada o grave, según criterios de la guía ARIA (Rinitis Alérgica y su Impacto sobre el Asma). Se utilizó el cuestionario de calidad de vida RQLQ (Rhinoconjunctivitis

Quality of Life Questionnaire) y al no encontrar diferencias significativas entre la congestión nasal referida por los fumadores, exfumadores y no fumadores concluyen que el hecho de fumar no altera los síntomas de rinitis ni la percepción de la calidad de vida de los pacientes.

Plavec y col. intentan averiguar por qué entre los fumadores con RA existe mayor respuesta a la prueba de hiperreactividad bronquial inespecífica que entre los no fumadores con la misma enfermedad, sugiriendo que los efectos tóxico, irritativo e inductor de óxido nítrico del tabaco sería un cofactor que junto a la sensibilización alérgica, podría intervenir en la aparición de asma. Es posible que la detección por parte de los sujetos de la peor tolerancia al tabaco determine en ellos el abandono del hábito¹³³.

Aunque la relación entre el tabaquismo activo y la rinitis tanto crónica como alérgica no se ha podido establecer claramente, si parece existir en el caso de la inhalación del humo de tabaco ambiental¹³⁴, al menos en los niños. En los hogares de padres fumadores hay más niños que roncan¹³⁵, aumentando la prevalencia en función de la cantidad de tabaco fumado por los padres¹³⁶. Parece que la ausencia de humo de tabaco ambiental retrasa el inicio de la alergia en individuos susceptibles.

En la biopsia de la mucosa nasal de niños no atópicos expuestos al humo del tabaco se ha visto mayor número de eosinófilos que en el grupo de niños no expuestos al humo, sin embargo estos hallazgos no se acompañaron de otros signos de sensibilización alérgica por lo que los autores no pueden afirmar que la causa sea la alergia al humo de tabaco. La eosinofilia se asocia a la exposición al HAT y aparece tanto en sangre como en la mucosa nasal¹³⁷.

Al estudiar biopsias nasales de sujetos fumadores con o sin EPOC¹³⁸, se comprueba en todos ellos un aumento de los linfocitos T CD8+, acompañado, en los casos de EPOC, de aumento en la cantidad de neutrófilos y de macrófagos, mientras que en los sujetos que no han desarrollado EPOC existe aumento de eosinófilos. En todos los casos se observa también metaplasia de las células escamosas.

En la RA, el tabaco puede actuar como un factor que potencie la acción de otros¹³⁹, así el leucotrieno LTB₄, marcador inflamatorio de la RA, aparece en mayor cantidad en el lavado nasal de pacientes fumadores que en los no fumadores, sufriendo ambos rinitis alérgica.

En cuanto a la relación entre el tabaco y la rinitis ocupacional, parece que puede facilitar la sensibilización alérgica a haptenos en ciertos ambientes laborales. Se ha mencionado en un apartado anterior la importancia del tabaco en patología laboral pues tanto las hojas como el polvo de tabaco pueden ocasionar diferentes enfermedades ligadas al lugar de trabajo.

1.1.7. Tabaco y Alergia

Tabaco y desarrollo de enfermedades alérgicas

La asociación entre la exposición al humo de tabaco ambiental y el desarrollo de enfermedades alérgicas se ha investigado en múltiples estudios sin haber podido llegar a conclusiones claras.

Marini y col. realizan un estudio caso control prospectivo en niños con riesgo atópico, interviniendo en uno de los grupos con medidas preventivas como no fumar en el hogar; observaron que en los domicilios donde se había fumado aparecían mayor número de conjuntivitis, rinitis, asma y dermatitis alérgicas¹⁴⁰. En otro estudio realizado con escolares en Italia¹⁴¹ se asociaron como factores de riesgo para la RA únicamente dos, el antecedente de RA en al menos uno de los progenitores y la exposición pasiva al humo de

tabaco. Sin embargo en el metanálisis llevado a cabo por Strachan y col.¹⁴², el tabaquismo parental se cataloga como improbable para aumentar el riesgo de sensibilización alérgica en niños. Por el contrario Wittig y col. habían afirmado con anterioridad que el hecho de que los padres sean fumadores es un factor de riesgo para el desarrollo de rinitis alérgica en niños¹⁴³.

Burrows selecciona una muestra de población general adulta de Tucson (Arizona) para relacionar concentración de IgE total, pruebas alérgicas cutáneas y enfermedades respiratorias, encontrando mayores concentraciones de IgE en los sujetos fumadores, no atópicos, de más de 54 años, apuntando la posibilidad de que el aumento de IgE refleje una alteración funcional del linfocito T provocada por el tabaco, que pueda tener otras consecuencias al tratarse de una célula reguladora de la respuesta inmunes, tal vez en la aparición de la bronquitis crónica; se aprecia también relación entre los niveles elevados de IgE y la RA pero no con la rinitis vasomotora, independientemente del tabaquismo⁹¹. Otros autores también han encontrado la cifra de IgE total en suero elevada en los fumadores¹⁴⁴.

Magnusson y col. siguen a una cohorte de adolescentes daneses, hijos de madres fumadoras desde la semana 36 del embarazo y, en el control a los 14-18 años de edad, encuentran una asociación con la disnea pero no con el asma, mientras que no hay efecto o lo hay ligeramente protector frente a la alergia al polen y la dermatitis atópica¹⁴⁵.

Lannerö, tras realizar un seguimiento durante 4 años a una cohorte de 4.089 niños nacidos en Estocolmo (estudio BAMSE), concluye que la exposición al humo de tabaco ambiental a la edad de 2 meses favorece la sensibilización a los alérgenos de interior (epitelio de gato y esporas fúngicas) y a los alimentos, sobre todo en los niños cuyos padres no padecían alergia. La exposición durante el segundo año de vida se asoció con una disminución del riesgo de aparición de nuevas sensibilizaciones. Los autores de este estudio apoyan la *teoría mucosa de la atopía* según la cual la sensibilización ocurriría en primer lugar en la superficie mucosa de la vía respiratoria y el daño y la inflamación de la mucosa facilitaría la sensibilización subsiguiente. La exposición del tejido linfoide de la faringe a los alérgenos inhalantes, alimenticios y al humo del tabaco podría ser también de importancia a la hora de provocar alteraciones en el sistema inmune del niño¹⁴⁶.

Fríguls y col.¹⁴⁷ han controlado la evolución de 487 niños en Barcelona dentro del estudio AMICS (Asthma Multicentred Infant Cohort Study) durante 4 años, observando que la exposición prenatal al HAT se asocia a mayor riesgo de hospitalizaciones por infección respiratoria, sobre todo en el segundo año de vida, la exposición tras el nacimiento se asocia con la aparición de disnea y con el diagnóstico de asma a los 4 años de edad. Los niños con exposición al HAT antes o después de nacer mostraban también disnea y roncus persistentes, tos temprana, aumento en el número de infecciones respiratorias/año y mayor número de diagnósticos de asma. Además, el riesgo de disnea resultó proporcional a la cotinina medida en orina pero no se observó relación del tabaquismo pasivo con la aparición de atopía.

En 2006 Díaz-Sánchez y col.¹⁴⁸ se proponen comprobar si la inhalación del HAT favorece la alergia en las vías respiratorias para lo cual exponen a 19 sujetos con alergia al polen de ambrosía, en periodo asintomático, a una provocación nasal con este polen precedida de la permanencia en una cámara cerrada con humo de tabaco o con aire limpio. Comprueban que la producción de IgE específica, los niveles de IL-4, IL-5, IL-13 e histamina, medidos en el lavado nasal tras la prueba de exposición, son muy superiores cuando el sujeto ha sido expuesto previamente al HAT. Se trata de una evidencia clara de que el tabaquismo pasivo puede exacerbar la respuesta alérgica en humanos.

El tabaco como alérgeno

Poco después de asociar el tabaquismo con ciertas patologías, algunos miembros de la comunidad científica ya pensaron en el posible mecanismo alérgico de las mismas y en la participación del tabaco como antígeno que pudiera inducir la síntesis de precipitinas y reaginas, sobre todo en enfermedades vasculares y respiratorias. Otras patologías han sido objeto de este tipo de estudio en menor grado. Aún no se ha llegado a conclusiones claras a este respecto.

Inicialmente la preocupación por encontrar la patogenia de la enfermedad cardiovascular producida por el tabaco fue la razón de la investigación de la posible alergia al tabaco. En 1932 Harkavy estudió la hipersensibilidad al tabaco en pacientes fumadores con tromboangeítis obliterante y enfermedad coronaria, comprobando que el 70% de ellos tenía pruebas cutáneas positivas con extractos de tabaco y que el 45% presentaba reaginas en suero, demostradas mediante la prueba de transferencia pasiva¹⁴⁹. En 1937 consiguió inmunizar ratas con el extracto de tabaco demostrando la capacidad antigénica del mismo¹⁵⁰.

Más tarde, Zussman^{151, 152} se interesa por un grupo de pacientes atópicos que referían síntomas oculonasaes y bronquiales, semejantes a los de su enfermedad alérgica cuando se exponían al humo del tabaco, que desaparecían a los 15-20 min de cesar la exposición. La mayoría de los sujetos eran mujeres y fumadores pasivos. En la detallada historia clínica, los pacientes diferenciaban claramente los síntomas producidos por los irritantes primarios en su mucosa nasal, de los provocados por el humo del tabaco que eran similares a los desencadenados por el resto de los alérgenos que les afectaban. Realizó pruebas intradérmicas con extracto de hoja curada de tabaco (laboratorio Hollister-Stier) a 10, 100 y 1000 UNP/ml, que resultaron positivas en todos los casos. También hizo pruebas de transferencia pasiva en voluntarios sanos con resultado igualmente positivo, confirmando así los hallazgos de Harkavy. En 1980¹⁵³ repitió las pruebas cutáneas con la *p glicoproteína* del tabaco proporcionada por Becker (ver más adelante) en los mismos pacientes, obteniendo resultados semejantes a los encontrados previamente. En esta misma publicación presenta una serie de 100 pacientes vacunados con el extracto de hoja completa al 10% en p/v (peso/volumen) que consiguieron una tolerancia excelente al humo del tabaco en 75% de los casos y aceptable/buena en el 25% restante.

Becker en 1976²⁸ intenta refutar los argumentos existentes contra la alergia al tabaco que eran principalmente tres:

- muchos no fumadores eran sensibles al extracto de tabaco,
- no estaba demostrado que los antígenos de la hoja de tabaco estuvieran presentes en el humo y, en caso de estarlo, se desconocía en qué cantidad,
- los extractos no estaban purificados y podían contener sustancias que de forma inespecífica podrían ocasionar la positividad de las pruebas intracutáneas.

Consiguió aislar la *p glicoproteína* (GPT) del extracto de hoja curada de 4 variedades de hojas de tabaco y, en experimentos posteriores también de la hoja fresca, del condensado de humo de cigarrillos y de los alimentos de la familia de las solanáceas.

En la GPT, los epítomos *rutinlike* polifenólicos son capaces de activar la vía dependiente del factor XII, pudiendo intervenir en la formación del coágulo, la fibrinólisis y la síntesis de bradiquinina. Esta propiedad asociada a la inflamación provocada por la reacción mediada por IgE sería la hipótesis planteada por los autores para explicar la patología vascular y pulmonar producida por el tabaco³¹.

Los conejos inmunizados con la GPT no son capaces de aglutinar eritrocitos humanos cubiertos con esta proteína¹⁵⁴, por ello proponen la hipótesis de que los hijos de madres fumadoras podían ser sensibles al tabaco debido a la pérdida de capacidad de síntesis de dichos anticuerpos.

Los estudios de Becker permitieron conocer el contenido de p-glicoproteína del condensado de humo de tabaco, 1,8 a 3,6 $\mu\text{g/g}$. Por tanto en 20 cigarrillos, que producen 20 mg de condensado de humo se encuentran entre 720 μg y 1.440 μg de antígeno, cantidad suficiente para sensibilizar al fumador y quizá a las personas cercanas no fumadoras. Francus unos años más tarde realiza también este cálculo, resultando que la GPT representa del 0,1 al 0,4% del peso del condensado de humo de tabaco por lo que el fumador de un paquete diario se expone a una cantidad de 0,4 a 1,6 mg de GPT cada día, cantidad suficiente para afectar al sistema inmune pues se sabe por ejemplo que concentraciones de 1 $\mu\text{g/ml}$ de GPT son suficientes para inducir la síntesis de IL-1⁹⁴.

El grupo de Becker realizó pruebas intradérmicas a 31 voluntarios, de los que no se dice si presentaban alguna patología relacionada con el tabaco, fumadores y no fumadores, con un extracto de la proteína purificada obtenida del condensado, disuelta en suero salino, a una concentración de 0,4 mg/ml, obteniendo pruebas positivas en 12 individuos, 6 fumadores y 6 no fumadores, mientras que entre los 19 sujetos con pruebas negativas, 9 fumaban y 10 no lo hacían, por tanto 6/15 fumadores y 9/19 no fumadores presentaban sensibilización cutánea a la GPT²⁸.

Los mismos autores demostraron reactividad cruzada de la GPT con material de otras plantas de la familia de las solanáceas (pimiento, patata, tomate, berenjena)²⁸. Por ello sugieren que la sensibilización cutánea, denominada por ellos *hipersensibilidad a la glicoproteína p del tabaco* podía ser debida a reactividad cruzada con proteínas contenidas en vegetales comunes. Explican la elevada incidencia de reactividad cutánea por ubicuidad antigénica y no por inespecificidad, ya que el antígeno estaría presente en el aire contaminado por el humo y en alimentos ingeridos habitualmente.

Los datos presentados por Becker, que apoyan la hipótesis de que la alergia a los constituyentes del tabaco puede ser la asociación entre el hábito de fumar y la enfermedad son:

- 1) Aproximadamente un tercio de la población estudiada muestran hipersensibilidad a una proteína altamente purificada presente en el tabaco.
- 2) En el humo del cigarrillo hay cantidades significativas del antígeno, cada paquete expone al sujeto aproximadamente a 1 mg del mismo.
- 3) Dado el pequeño tamaño de la proteína, ésta pasaría fácilmente a la circulación a través del pulmón tras ser inhalada.

El grupo de trabajo del profesor Romanski en Polonia publicó, en 1979, los resultados de un estudio realizado sobre 70 individuos hospitalizados por isquemia cardíaca o infarto de miocardio¹⁵⁵. Practicó pruebas intradérmicas con extracto de tabaco fresco, realizando la lectura a los 20 min, a las 6 y a las 24 horas, estudiando también la presencia de anticuerpos precipitínicos en el suero. La lectura inmediata resultó positiva únicamente en el 15% de los pacientes, la retardada en el 58% y a las 24 h el 18% presentó pruebas positivas. Se encontró IgG específica a extracto de tabaco en el 18% de los casos, todos ellos con prueba tardía positiva y fumadores, no se encontraron precipitinas en no fumadores. Valorando el tamaño de las pruebas en la lectura inmediata la consideran poco específica por el reducido tamaño y por el hecho de aparecer sobre todo en personas que no habían fumado nunca. Por el contrario consideran que las reacciones tardías sí son específicas de una hipersensibilidad al tabaco al producirse en fumadores y ser de mayor tamaño. Por ello mantienen la hipótesis de que, al menos en

un grupo de pacientes con enfermedad coronaria, sería importante el mecanismo de hipersensibilidad de tipo III de Gell y Coombs local o fenómeno de Arthus, en los que la formación de complejos inmunes podría iniciar un proceso patológico en el endotelio coronario que condujese a su oclusión. En un trabajo posterior, el grupo descubre la presencia de antígenos de tabaco en el interior de los leucocitos polimorfonucleares (PMN), de tipo IgG e IgM y también de C₃, tanto aislados como formando inmunocomplejos¹⁵⁶. Este hallazgo fue observado en no fumadores, aunque fue más frecuente en fumadores, grupo en el que aumentan después de fumar.

En 1983 Perricone y col. comprobaron la menor actividad hemolítica del suero expuesto, tanto al condensado de humo de tabaco (CHT) como al extracto de tabaco, lo que revela su consumo al reaccionar con ambos productos¹⁵⁷. Encontraron fragmentos de C₃, C₄ y del factor B, lo que justifica la activación de la vía clásica y de la alterna. Esto sucedía en los sueros de fumadores y de no fumadores expuestos al humo de tabaco, pero no en los sueros del grupo control, no expuestos a los derivados del tabaco. La existencia de precipitinas a tabaco en sueros normales podría ser uno de los factores involucrados en la activación del complemento por la vía clásica, en el caso del CHT, pero solo se encontraron en algunos sueros, mientras que la activación de la vía clásica tanto por el CHT como por el extracto se encontró en todos los sueros. El factor que active el complemento, contenido en el CHT es por tanto termoestable. La activación del complemento por la vía alterna puede explicarse por acción directa de la *p glicoproteína* inhalada con el humo del tabaco, capaz de activar el factor XII de la coagulación¹⁵⁸ y de provocar una reacción cutánea retardada cuando se inyecta en la piel¹⁵⁷. La reacción cutánea debe tener una patogénesis multifactorial en la que la activación del complemento puede ser importante. Los autores creen que el sistema del complemento actúa en la inflamación crónica generada por la inhalación del humo del tabaco, basándose en los hechos previos y en que las fracciones (C₃a, C₅a) actúan como mediadores inflamatorios¹⁵⁹ incluyéndose entre sus acciones la contracción del músculo liso, el aumento de permeabilidad capilar, la liberación de histamina por mastocitos y basófilos y la quimiotaxis para diversos tipos celulares, pudiendo interactuar con monocitos y macrófagos alveolares a través del receptor para la fracción C₃b, provocando entonces la salida de hidrolasas que destruyen el tejido y que, a su vez activan el factor B y el C₃, generando un mecanismo de retroalimentación que amplifica la respuesta inflamatoria y conduce a una mayor destrucción tisular¹⁶⁰. La acción citotóxica del humo del tabaco sobre los PMN también podría explicarse por la activación del complemento.

Gleich y Welsh en 1979 enfrentaron extracto de tabaco fresco, curado y de CHT con antisuero obtenido de conejos y cobayas sensibilizado previamente con extracto de tabaco¹⁶¹. Mediante isoelectroenfoque (IEF) y electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecil sulfato sódico (SDS-PAGE) se revelaron 20 bandas proteicas en el extracto de hoja verde, mientras que en los otros dos extractos aparece un número inferior de bandas. En el extracto de hoja verde aparecen 3 bandas mayores y 2 menores, con peso molecular entre 17 y 68 kD. En el extracto de hoja curada apareció un patrón borroso entre 15 y 30 kD y tres bandas entre 60 y 69 kD. En el extracto de CHT apareció también un borrón entre 11 y 14 kD y dos bandas diferentes entre 60 y 69 kD. Parece por tanto que existía diferente material proteico en los 3 extractos.

Al enfrentar el suero de conejo inmunizado contra el extracto de hoja fresca aparecieron 15 bandas de precipitación frente a los distintos antígenos presentes en el extracto homónimo, sin embargo al enfrentar el mismo suero con extracto de hoja curada, solo aparecieron 4-5 bandas de precipitación. Ninguno de los antisueros formó bandas de precipitación con el extracto de CHT. Los antisueros de conejo sensibilizado contra el extracto de tabaco curado formaron 5-6 bandas con el extracto de tabaco verde, sólo 2-3 con el de tabaco curado y ninguna frente al condensado. El antisuero de los

animales sensibilizados con el extracto de condensado de tabaco no formó bandas con su homólogo pero sí con el extracto de tabaco fresco, 1-3 bandas y una banda con el de tabaco curado.

Mediante inmunofijación del extracto de hoja verde se determinó que las bandas observadas en el isoelectroenfoque (IEF) eran antígenos, que el antisuero contra hoja verde reconocía múltiples bandas presentes tras el IEF y que la fuerte reactividad en las bandas anódicas aparecía en un punto isoeléctrico cercano a 5. Tras estudios de fraccionamiento de los tres extractos se confirmó que en la hoja de tabaco están presentes varias fracciones antigénicas, existiendo diferencias en la antigenicidad de los 3 extractos. La menor antigenicidad del extracto de hoja curada puede explicarse por la degradación proteica que ocurre durante el proceso de curación del tabaco, aumentando los aminoácidos libres. El extracto de CHT es capaz de estimular la formación de anticuerpos en conejos, confirmando las observaciones de Lehrer y col. (ver más adelante). Por otra parte, aunque en el extracto de CHT aparece material proteináceo, el hecho de que el antisuero correspondiente solo reaccione frente a los extractos de hoja verde y curada podría explicarse por presentar una cantidad muy baja de antígenos que no obstante son detectados en la cromatografía por isoelectroenfoque y son capaces de estimular la formación de anticuerpos. La combustión no destruye todo el material proteico pero la mayoría del material presente en el condensado es de bajo peso molecular, quizá la pequeña porción de material de mayor peso molecular corresponda al antígeno real que, evidentemente, deriva del presente en la hoja verde de tabaco.

El mismo grupo aporta en 1980 el caso de una mujer que desarrolló rinitis y asma cuando trabajaba en una fábrica de tabaco¹⁶². Resultaron positivas las pruebas cutáneas con extracto de tabaco verde y curado, pero fueron negativas con el CHT. Se encontró IgE específica a tabaco utilizando como fase sólida tanto tabaco verde como tabaco curado, aunque con este último en menor cantidad. El test de liberación de histamina, enfrentando sus leucocitos con extracto de tabaco resultó igualmente positivo. Finalmente fue sometida a una prueba de exposición nasal y bronquial. La provocación nasal fue positiva con extracto fresco de tabaco a 100 µg/ml, produciéndose un aumento de la resistencia nasal de 400% y la clínica propia de la rinitis. También resultó positiva la provocación bronquial con el mismo extracto a la misma concentración, siendo la respuesta de tipo inmediato, la prueba bronquial con extracto de tabaco curado fue positiva pero se precisó mayor cantidad de alérgeno y fue negativa con el CHT y después de fumar varios cigarrillos. Es pues un caso de alergia al tabaco verde, sustentado por la presencia de pruebas cutáneas positivas, determinación de anticuerpos IgE a tabaco en suero, prueba de liberación de histamina positiva y por la clínica reproducida mediante provocación nasal y bronquial. El alérgeno estaba presente en el tabaco fresco y en menor cantidad en el curado, pero no se demostró alergia con el humo tal vez por la ausencia de alérgeno o porque estuviera presente en cantidades muy pequeñas.

Desde 1978, Lehrer y su grupo llevaron a cabo diversos estudios para identificar los antígenos del tabaco y comprobar su importancia en los sujetos *sensibles al humo del tabaco*, cuadro clínico más frecuente en el que se puede sospechar un mecanismo alérgico relacionado con el tabaco en la población general. Inicialmente producen varios extractos de tabaco con diferentes tipos de hoja, extracto de condensado de tabaco y extracto de humo de tabaco utilizando una máquina denominada *30-port Borgwaldt Smoking Device*¹⁶³. Mediante dos modelos animales, conejo y ratón, comprobaron la capacidad del extracto de tabaco para inducir la producción de anticuerpos IgG e IgE. En los conejos inmunizados con extracto de hoja encontraron precipitinas directamente, mientras que para detectarlas con los sueros de conejos inmunizados con los extractos de condensado y de humo hubo que concentrarlos antes de enfrentarlos al extracto de hoja. Se detectaron dos anticuerpos precipitínicos cuya actividad antígeno-anticuerpo se

comprobó mediante inmunolectroforesis y filtración en gel. El suero de los ratones reaccionó con todos los extractos demostrando la presencia de anticuerpos contra la IgE del a tabaco¹⁶⁴. Los extractos de humo de tabaco fueron caracterizados con técnicas inmunoquímicas, por cromatografía en columna de gel se detectaron dos picos principales a 280 nm; el primero eluyó con el marcador azul dextrano y el segundo a 150 kD. En el extracto de humo había también componentes de bajo peso molecular que podrían comportarse como haptenos.

Tras demostrar que el extracto de hoja de tabaco y, en menor grado, el de CHT eran inmunógenos en conejos y ratones y que provocaban síntesis de anticuerpos precipitínicos tipo IgG y reagínicos tipo IgE, Lehrer y col. intentan determinar si la *sensibilidad al humo del tabaco*, es decir, la aparición de dacriorrea, síntomas de rinitis o tos tras la exposición al humo, reflejaba un fenómeno inmunológico³². Reclutaron a 93 sujetos, de los cuales dos tercios referían ser *sensibles* al humo del tabaco. Se realizó prueba cutánea con extracto de humo y de hoja de tabaco y se buscó IgE e IgG en suero contra ambos extractos. Se encontró el mismo número de fumadores, exfumadores y no fumadores. El 27% tuvieron pruebas cutáneas positivas con extracto curado de tabaco y el 23% presentaba IgE a hoja de tabaco en suero, sin embargo la respuesta con extracto de humo solo apareció en un pequeño número de sujetos. No hubo correlación entre las pruebas o IgE positiva a tabaco y la aparición de síntomas en presencia de humo de tabaco ni con la condición de fumador, pero sí se encontró correlación con la atopia. La determinación de precipitinas resultó positiva en 43 de los 93 sujetos testados, sin asociación con la sensibilidad al humo ni con la historia de tabaquismo. Concluyen que en el estudio no se demuestra la existencia de reacción alérgica a la hoja de tabaco o a los componentes del humo como mecanismo de los síntomas de *sensibilidad* al humo del tabaco.

Este grupo de New Orleans, estudia en 1988, a 21 pacientes asmáticos que presentan tos, disnea y sibilancias en presencia de humo de tabaco mediante provocación bronquial con humo de cigarrillos¹⁶⁵. Objetivaron en 7/21 pacientes una caída del FEV₁ superior al 20%, de los 7 sujetos sólo 3 presentaban además pruebas cutáneas e IgE a tabaco en suero, positivas. En este grupo de pacientes apareció también congestión nasal tras la exposición al humo de tabaco. Apuntan la posibilidad de que el ejercicio o la ingesta de alcohol puedan actuar como factores coadyuvantes en el grupo de respondedores, y niegan que la sensibilización cutánea a tabaco y la sensibilidad pulmonar al humo estén relacionadas, rebatiendo así la conclusión de Zussman¹⁵¹ no refrendada por estudios de función pulmonar. En 1992 comprueban que la exposición al humo de tabaco mediante provocación controlada conduce a una respuesta aumentada a la metacolina en asmáticos y en individuos *sensibles* al humo no asmáticos¹⁶⁶.

En 1999 el grupo español de Ortega y col. publican el caso de un trabajador del tabaco con rinoconjuntivitis y urticaria tras inhalación del jugo liberado por la hoja cortada de tabaco¹⁶⁷. Presentaba también rinoconjuntivitis por sensibilización a polen de artemisia y síndrome de alergia oral por aguacate. Se estudió mediante provocación conjuntival, prueba cutánea con extracto de hoja fresca de tabaco y determinación de IgE a hoja de tabaco, resultando todas las pruebas positivas. El estudio de inhibición permitió comprobar la existencia de reactividad cruzada entre proteínas del polen de artemisia, tomate y hoja de tabaco, aunque no se comprobó con la patata. Concluyen que el tabaco puede inducir reacciones mediadas por IgE debido a la existencia de epítomos comunes entre el tabaco y el polen de artemisia.

El grupo de Harper publicó en 2001 los resultados de un estudio realizado en niños¹⁶⁸ acerca de la relación entre la exposición a HAT, la presencia de síntomas con el mismo, la atopia y el resultado de las pruebas cutáneas con extracto de tabaco. Se observó significación estadística al comparar las pruebas positivas a tabaco con la atopia y

la exposición al humo del tabaco, pero no con la existencia de síntomas relacionados con el humo, por tanto en este estudio no queda claro el significado clínico de las pruebas positivas a tabaco y se rechaza la alergia al extracto de tabaco como causa de los síntomas relacionados con la exposición al humo del tabaco.

Lee y col. comunicaron en 1997¹⁶⁹ el caso de un joven con clínica de anafilaxia tras exposición al humo del tabaco que se repetía durante 10 años y en el que la prueba cutánea intradérmica con nicotina resultó positiva y se acompañó de prurito generalizado y disnea. Para realizar el estudio diagnóstico se aplicó un parche de nicotina durante 10 minutos y el paciente presentó disnea y urticaria generalizada, evidenciándose en la biopsia de las lesiones edema en la dermis con infiltrado perivascular eosinofílico y de células mononucleares. La nicotina es un hapteno que, uniéndose a las proteínas de la piel, puede desencadenar urticaria de contacto y dermatitis de contacto¹⁷⁰. Se han publicado casos anecdóticos de urticaria debidos a otros componentes como el mentol contenido en algunos cigarrillos¹⁷¹ o los aldehídos alifáticos del humo del tabaco¹⁷². Recientemente se ha confirmado que los fumadores tienen dermatitis de contacto por sensibilización a níquel con mayor frecuencia que los no fumadores¹⁷³.

Se han encontrado anticuerpos IgA antitabaco en fumadores y en no fumadores, en población sana y con enfermedades respiratorias aunque en mayor cantidad entre los primeros y en el último grupo. También se ha demostrado la existencia de inmunocomplejos IgA-antígeno de tabaco con una diferencia significativa entre pacientes con y sin enfermedad pulmonar lo que sugiere participación de estos complejos inmunes en la patología pulmonar desarrollada por el tabaco¹⁷⁴.

El grupo de Valenta identificó en 2005 una proteína del tabaco relacionada con la villina como un nuevo alérgeno vegetal responsable de reactividad cruzada¹⁷⁵. Se estudió el suero de un paciente alérgico polisensibilizado mediante un screening de la biblioteca de ADN complementario de la hoja de tabaco. Se aislaron dos clones de cDNA cuyos códigos para proteínas mostraban una secuencia similar a la proteína ligante *villina*. Los alérgenos relacionados con la villina están presentes tanto en el polen como en el cuerpo de la planta y se detectan en el polen de árboles y hierbas, en frutas y hortalizas y en semillas del tipo de la nuez. Un fragmento recombinante C terminal de la proteína relacionada con la villina fue expresado en *E. coli* y purificado, demostrándose su capacidad de reaccionar de forma específica con la IgE de pacientes alérgicos. Las proteínas relacionadas con la villina representan una familia de proteínas del citoesqueleto identificadas como alérgenos vegetales de reactividad cruzada que puede utilizarse para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con alergia a múltiples especies vegetales.

En los últimos años son escasos los trabajos publicados en relación con la alergia al tabaco si bien, en 2007 el grupo español de Armentia y col. expone los resultados de un estudio en el que intentaban verificar si existía una respuesta clínica debida a alergia al tabaco, en enfermedades bronquiales alérgicas y no alérgicas¹⁷⁶. Se incluyeron 180 pacientes con asma, EPOC, cáncer bronquial y controles en los que se estudió IgE a tabaco en suero, pruebas intraepidérmicas y epicutánea con extracto de tabaco, estudios de detección de alérgenos y pruebas de provocación bronquial con cigarrillo encendido, apagado y con extracto de tabaco. Se encontró asociación entre el resultado positivo de las pruebas cutáneas a tabaco y las pruebas de provocación, siendo mayor la correlación en pacientes con asma por sensibilización a polen, que en EPOC y cáncer, y negativa en asma intrínseco y controles. Hubo mayor proporción de respuestas retardadas tanto cutáneas como bronquiales en pacientes con EPOC. La existencia de IgE a tabaco en suero se asoció con sensibilización a polen de *Lolium* y se comprobó reactividad cruzada del extracto de tabaco con este polen. Concluyen que el tabaco puede ser responsable de una respuesta mediada por IgE y que los pacientes con más respuestas positivas son los

que padecen asma por alergia a polen debido a reactividad cruzada entre alérgenos de polen y de tabaco.

En resumen, el humo del tabaco, uno de los contaminantes más importantes del aire que respiramos, es responsable de diversos efectos patológicos sobre el aparato respiratorio y sobre otros órganos. Los estudios sobre la alergia al tabaco o al humo del tabaco son incompletos y contradictorios. Por lo que se refiere al tabaco como antígeno se distingue entre la hoja de tabaco y el humo producido tras la combustión de la hoja curada y dentro de éste entre la corriente principal y la lateral. Se ha descrito la *p glicoproteína* del tabaco, sus características y las distintas actividades biológicas en las que participa, se ha comprobado su presencia en la hoja de tabaco y en menor cantidad en el condensado del humo, así como en los alimentos de la familia de las solanáceas. Se ha comprobado su poder inmunógeno en animales y se han obtenido pruebas positivas con extracto de hoja y de condensado en humanos. Se han descrito anticuerpos IgG e IgE específicos frente a alérgenos del tabaco en suero en animales. Aunque se ha demostrado la alergia al tabaco en casos aislados^{162,167}, la frecuencia es muy baja y en la mayoría de los estudios se desconoce el significado clínico de la existencia de IgE específica a tabaco. El contacto estrecho y a través de varias vías favorece la alergia al tabaco y a otras patologías, lo que convierte al tabaco en un agente de patología ocupacional.

Los estudios de Harkavy y Romanski sobre la posible etiología de la arteritis por depósito de inmunocomplejos no se corroboraron con extracto de condensado de humo, siendo por tanto poco consistentes. La misma crítica puede hacerse a los trabajos de Zussman y otros autores en los que no quedan bien determinadas las características de los sujetos estudiados o no se hicieron con grupo control. Los estudios son heterogéneos en cuanto a los productos de tabaco empleados y la concentración de los extractos.

En líneas generales no se demuestra correlación de las pruebas cutáneas positivas a tabaco con la condición de fumador o no fumador ni con la presencia de síntomas en relación con el humo de tabaco, mientras que sí aparece una clara relación con la atopia en los trabajos revisados que contemplaban esta variable. La detección de IgE a tabaco en suero es variable en la bibliografía consultada.

En definitiva, queda pendiente la identificación y caracterización de los antígenos del extracto de hoja, del condensado y del humo del tabaco, así como de los cigarrillos no incinerados, aclarar el efecto del extracto de humo en el hombre y si provoca o no una respuesta alérgica. El problema de los antígenos compartidos entre el tabaco y los alimentos de la familia de las solanáceas, así como la relevancia clínica de anticuerpos frente a estos alimentos con respecto a los alérgenos inhalantes, también está por resolver. La importancia de las reacciones de hipersensibilidad al tabaco en pacientes sensibles al humo del mismo está también por definir. Aunque en algunos estudios iniciales parecía claro que existe una respuesta alérgica al humo del tabaco, los errores metodológicos de esos estudios debilitan cualquier conclusión significativa. Todas las observaciones están influidas por el hallazgo de una elevada concentración de IgE en fumadores.

1.2. RINITIS

1.2.1. Recuerdo Anatomofuncional de las Fosas Nasales

Como sucede en otros órganos la anatomía está plenamente adaptada a la función. La nariz es un órgano multifuncional en el que se aloja el sentido del olfato, interviene en la fonación y facilita la adaptación del organismo al medio a través de la protección conferida por los reflejos nasales. Centrando la importancia de las fosas nasales y de los senos paranasales en la función respiratoria es preciso resaltar la filtración, limpieza y

acondicionamiento del aire y la creación de resistencias que repercute notablemente en el intercambio gaseoso.

Anatomía de la nariz

La nariz externa o **pirámide nasal**¹⁷⁷ consta de una porción fija y otra móvil y está formada por hueso y cartílago recubiertos de músculo y piel. El esqueleto óseo de la nariz está constituido por los huesos propios, que contribuyen a la formación del *septum* nasal, las apófisis ascendentes del maxilar superior y las apófisis maxilares del frontal. El cartílago nasal es una unidad integrada por los dos cartílagos triangulares, dos alares y el cartílago del *septum*. Los cartílagos triangulares se unen a los huesos propios y al cartílago del septo, los alares dan forma a la punta y a las alas de la nariz y mantienen abiertas las narinas. Recubriendo toda esta estructura se encuentran los cuatro pares de músculos intrínsecos nasales revestidos por la piel.

La estructura interna de la nariz o fosas nasales se compone de un marco de hueso recubierto de mucosa respiratoria y presentan un orificio anterior o narina, uno posterior o coana y cuatro paredes, superior o techo, inferior o suelo, interna o *septum* y lateral.

El **techo** de la cavidad nasal, estrecho y alargado, sigue una curvatura de delante atrás de concavidad inferior, está integrado por elementos óseos de la base del cráneo y en su porción anterior por los huesos propios de la nariz. Esta zona es oblicua hacia delante y abajo. La porción frontoetmoidal del techo, de trayectoria horizontal, está formada por el borde inferior, la espina del hueso frontal y la lámina cribosa del etmoides, donde se localiza la región olfatoria. Finalmente, atrás, queda la porción esfenoidal del techo, integrada por la cara anterior vertical del cuerpo del esfenoides, donde se abre el orificio del seno esfenoidal, y por la cara inferior del cuerpo del esfenoides que se dispone horizontalmente y contribuye a formar el límite posterior de las fosas nasales.

El **suelo**, horizontal y algo más amplio que el techo, está constituido por la porción horizontal del maxilar por delante y del palatino por detrás, continuando por el paladar blando.

La **pared medial** es la formada por el tabique, la porción superior está integrada por el vómer y la parte posterior por la lámina perpendicular del etmoides, mientras que la zona antero-inferior está formada por el cartílago cuadrangular. El tabique subdivide a la cavidad nasal en dos fosas asimétricas, que se extienden desde las narinas a las coanas desde donde se continúan con la nasofaringe.

La **pared lateral** es la más compleja, está formada por la cara interna del maxilar superior, de la lámina vertical del palatino y de la apófisis pterigoides del esfenoides, el unguis y la cara interna de la masa lateral del etmoides. Además en esta pared se hallan tres proyecciones óseas, los cornetes, superior, medio e inferior que se curvan determinando tres túneles en sentido anteroposterior, los meatos superior, medio e inferior. En los cornetes se distingue una extremidad mayor, la cabeza, que se dirige hacia delante, mientras que la cola lo hace hacia las coanas. El cornete inferior, de mayor tamaño, es un hueso independiente de 3-4 cm cuya cabeza se sitúa a 2 cm de la narina junto a la apófisis ascendente del maxilar. Cubre el meato inferior, donde drena el conducto nasolacrimal. La mucosa que lo recubre contiene grandes espacios vasculares que constituyen un tejido eréctil con capacidad de obstruir la nariz de forma instantánea. El cornete medio situado en la masa lateral de etmoides, se enrolla sobre sí mismo formando celdillas y recubre el meato medio donde se abren los orificios de drenaje de los senos frontal, maxilar y de las celdas etmoidales anteriores y medias. El cornete superior, pequeño, recubre el meato superior donde drenan las celdas etmoidales posteriores. Los cornetes aumentan la superficie mucosa de la cavidad nasal en 150-200 cm² y facilitan la

preparación del aire inspirado mediante la humidificación, la regulación de la temperatura y el filtrado.

La narina, limitada por el cartílago lateral, el ala nasal y el septo, está revestida de piel que contiene glándulas sebáceas y sudoríparas y vibrissas que filtran el aire inspirado. Las coanas, de 2,5 cm de altura por 1,5 cm de ancho, dan paso a la faringe.

Según lo expuesto, las fosas nasales son estructuras semejantes a corredores diseñados para la canalización y acondicionamiento del aire inspirado. Su altura es de 5 cm, siendo la distancia entre narina y rinofaringe de 10-12 cm y su volumen aproximado de 7,5 ml por fosa. El diámetro transversal es más ancho en la narina haciéndose más estrecho al avanzar hacia la coana.

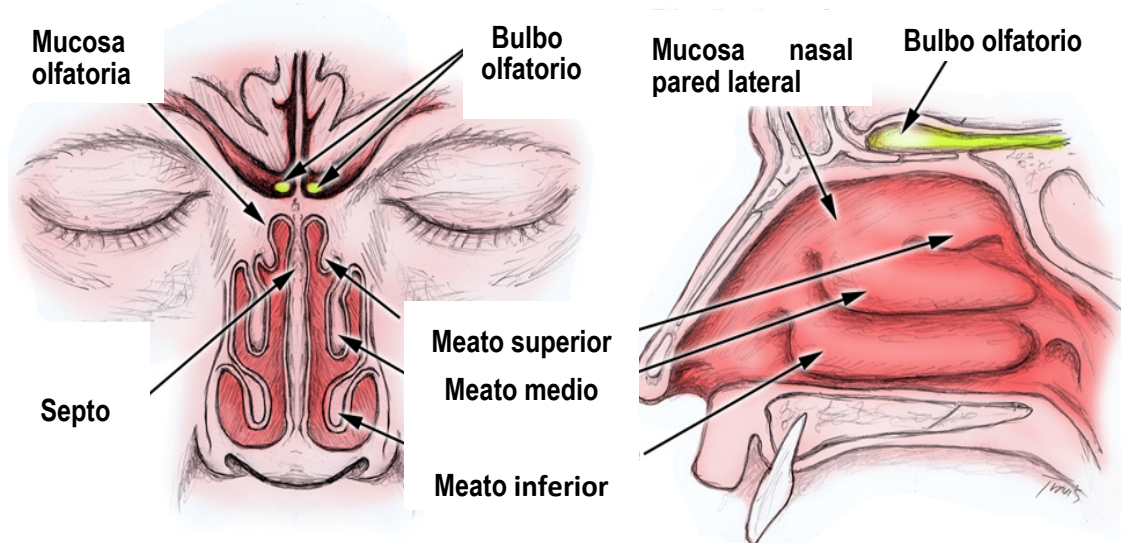


Figura 5: Anatomía de las fosas nasales.

Adaptado de Medscape¹⁷⁸

La **irrigación** de la pirámide nasal y de las fosas nasales proviene de ambas carótidas, a través de la arteria facial, de las etmoidales anteriores y posteriores, las esfenopalatinas y de la arteria del subtabique. En la parte anterior, en el área de Kiesselbach se forma una red de anastomosis entre la arteria del subtabique, la palatina mayor, la nasopalatina y la etmoidal anterior. Las venas de la pirámide nasal drenan en la facial anterior y la oftálmica, mientras que las fosas nasales lo hacen al plexo pterigoideo y a las venas esfenopalatina, facial anterior, oftálmica y a los senos venosos intracraneales. El drenaje linfático se realiza a través de un sistema anterior a los ganglios linfáticos submaxilares y cervicales superficiales y uno posterior que drena a los retrofaríngeos y a la cadena yugular interna.

Las fosas nasales disponen de inervación sensorial u olfatoria, sensitiva y vegetativa. Las ramas del primer par o nervio olfatorio atraviesan la lámina cribosa y se dirigen al bulbo olfatorio formando el primer par craneal.

La **inervación sensitiva** y la vegetativa caminan por nervios comunes. Aunque el nervio etmoidal aporta fibras sensitivas y simpáticas, la mayor parte de la inervación se realiza a través de dos ramas del V par, la oftálmica a través del haz nasociliar, que aporta algunas fibras simpáticas del nervio etmoidal, y la rama maxilar. Ambas ramas tienen la primera neurona en el ganglio de Gasser. La rama maxilar tras atravesar el ganglio esfenopalatino, se divide en el nervio esfenopalatino y los nervios nasales que se distribuyen por las fosas y el tabique. El ganglio esfenopalatino constituye el centro de control de la inervación funcional de las fosas y senos paranasales, está rodeado de

ramas de la arteria maxilar interna, en una encrucijada entre fibras sensitivas y fibras del SNV (sistema nervioso vegetativo). Desde el ganglio esfenopalatino emergen ramas en cuatro direcciones, medialmente hacia la nariz, a través de los nervios nasales posteriores, caudalmente hacia el paladar, hacia atrás se establecen conexiones con nervio facial y el plexo carotídeo a través del nervio vidiano y ventralmente salen ramas hacia la órbita. Es decir, el nervio esfenopalatino, que da lugar a los nasales posteriores, contiene fibras sensitivas del V par, fibras del nervio vidiano que le aportan fibras parasimpáticas y simpáticas. El nervio vidiano está formado por la unión del gran nervio petroso superficial, rama del VII par (parasimpático), el nervio petroso profundo, rama del IX par, (sensitiva) y por una rama que proviene del plexo pericarotídeo interno (simpático) dónde llega desde el ganglio cervical superior.

La segunda neurona se encuentra en el núcleo sensitivo del V par en la protuberancia, produciéndose numerosas conexiones centrales, que explican la importancia de los reflejos endonasales.

La primera neurona de la **inervación simpática** asienta en el tracto lateral intermedio de la médula, entre C6 y D2. Las fibras alcanzan la cadena simpática torácica a través del nervio vago. Los cuerpos de la segunda neurona se encuentran en el ganglio cervical superior. Las fibras postganglionares alcanzan la mucosa nasal por tres vías. El grupo más voluminoso sigue el trayecto de la carótida interna y da lugar al nervio petroso profundo que se anastomosa con una rama del nervio facial, formando el petroso superficial mayor; posteriormente ambos petrosos forman el nervio vidiano que se dirige al ganglio esfenopalatino. Las fibras simpáticas, que forman el ramo carotídeo del vidiano, atraviesan el ganglio esfenopalatino sin hacer sinapsis y se distribuyen por la mucosa nasal a través del nervio nasal posterior. Un segundo grupo de fibras simpáticas alcanzan el nervio maxilar superior por medio de la anastomosis carótido-gasseriana, desde el plexo pericarotídeo.

La **vía parasimpática** se inicia en el núcleo muco-lacrimo-nasal del VII par, en la protuberancia, cerca del núcleo del V par donde se encuentra la primera neurona. Consta de 3 grupos de fibras que se dirigen a las fosas nasales. El primer grupo, desde el nervio facial, se dirige al ganglio geniculado para formar el nervio petroso superficial mayor, que se une al vidiano en el ganglio esfenopalatino, donde se encuentra la segunda neurona. El segundo grupo, son fibras postganglionares que se mezclan con los filetes nasales del V par y finalmente algunas fibras del IX par forman el nervio de Jacobson que se integra en el nervio petroso profundo mayor, el cual se une al vidiano. Las fibras postganglionares se distribuyen en la mucosa nasal a través del nervio nasal posterior.

Estructura de la mucosa nasal

En el techo de las fosas nasales, porción superior del tabique y cornete superior, se encuentra el epitelio neurosensorial especializado, con capacidad olfatoria, que ocupa 10 cm². La mucosa respiratoria nasosinusal se sitúa sobre el periostio o el pericondrio y consta de corion o lámina propia, membrana basal y epitelio (Figura 6). Debido a la rica vascularización y a la laxitud del corion, la mucosa nasal respiratoria presenta grandes variaciones fisiopatológicas en su grosor¹⁷⁹.

Epitelio nasal. Estructura y Funciones

En el área vestibular y hasta la válvula nasal, el epitelio es estratificado, desde la válvula hasta la mucosa respiratoria existe un epitelio de transición con células cilíndricas no ciliadas.

La porción respiratoria de las fosas nasales está recubierta por una mucosa con una superficie de 140-170 cm² altamente especializada en su función. La mucosa de los senos paranasales es continuación de la mucosa nasal.

El epitelio respiratorio es cilíndrico pseudoestratificado ciliado, de 40-100 μm de grosor. Constituido por células ciliadas, no ciliadas o columnares, caliciformes y basales. Las células cilíndricas, constituyen la mitad de la población celular del epitelio, contienen 150-300 cilios cada una, formaciones filamentosas de 0,3 μm de \varnothing y 5-10 μm de longitud que se mueven de las fosas hacia la faringe y de los senos al *ostium* de drenaje para eliminar el moco que recubre el epitelio, donde han quedado retenidas las partículas inhaladas con el aire inspirado. Estas células poseen abundantes mitocondrias.

Las células columnares poseen 300-400 microvellosidades en su porción apical, cuya función es aumentar la superficie para realizar el intercambio de agua y otras sustancias entre las células y el moco, evitando la desecación de la superficie epitelial.

La cara luminal del epitelio es metabólicamente activa, sus células, ricas en mitocondrias y enzimas, son capaces de metabolizar mediadores endógenos y tóxicos inhalados. Están fuertemente unidas para formar una barrera física frente al medio externo que durante los procesos inflamatorios se vuelve mas laxa, facilitando el paso de sustancias nocivas desde la luz nasal.

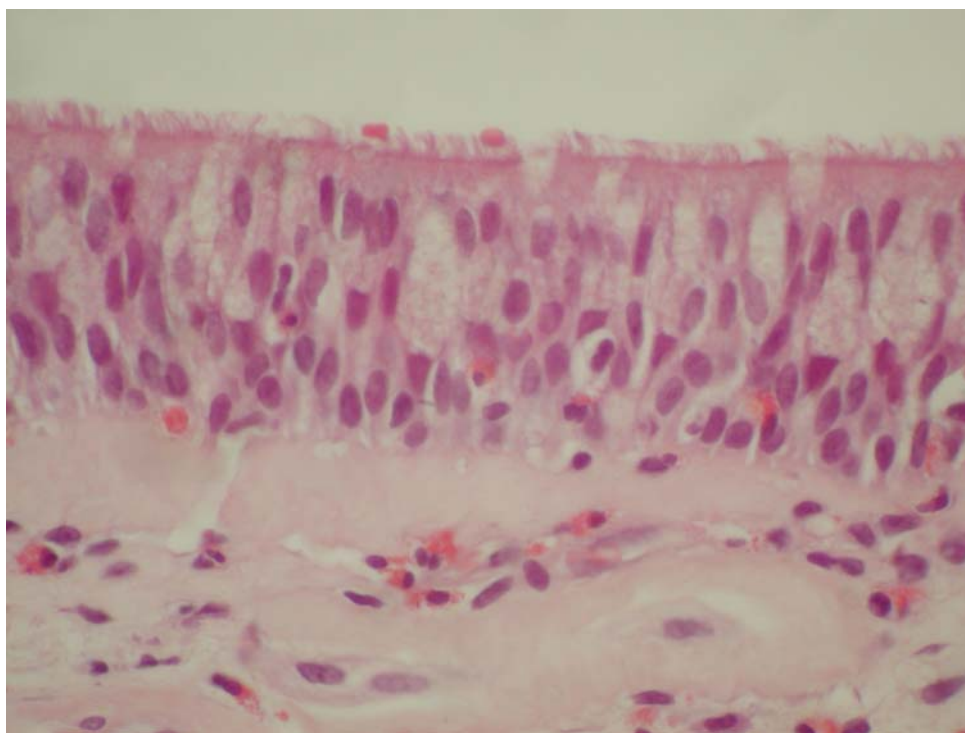


Figura 6: Mucosa nasal respiratoria normal. Hematoxilina-eosina x 400

Diapositiva cedida por el Profesor D.Domingo de Agustín

Las células caliciformes, aproximadamente 5.000/ mm^2 , están intercaladas de forma irregular entre las demás, producen moco y contienen gránulos de secreción en su polo apical. Representan el elemento glandular de la capa epitelial y pueden agregarse formando glándulas intraepiteliales de secreción apocrina. Están reguladas por el epitelio en función de las características del moco que lo recubre.

En la luz nasal, en contacto estrecho con el epitelio se encuentra la capa de moco, de 10-20 μm de espesor, segregado por las células caliciformes y las distintas glándulas del corion. Sus principales funciones son la lubricación de la mucosa evitando la deshidratación y la pérdida de calor y la eliminación de antígenos, partículas o microorganismos contenidos en el aire inspirado a través del transporte mucociliar. Las partículas menores de 5 micras pueden evitar este mecanismo defensivo y penetrar hacia

el tracto respiratorio inferior. Los cilios, mediante movimientos singulares, conducen el moco hacia la faringe donde será deglutido.

La mucosa dispone de sistemas de defensa específicos como la IgA secretoria e inespecíficos como la lactoferrina y la lisozima, que se incorporan al moco. Los agentes irritantes hidrosolubles como el humo del tabaco, se disuelven fácilmente en la capa superficial de la mucosa provocando molestias que sirven de alerta para reducir la exposición¹⁸⁰.

Además de las funciones barrera y secretora, el epitelio se comporta como modulador inflamatorio. La respuesta inflamatoria en las enfermedades de las vías respiratorias superiores se asocia a varios procesos en los que el epitelio participa activamente mediante la producción de citocinas proinflamatorias como el factor estimulante de colonias de monocitos y macrófagos (GM-CSF), IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , moléculas de adhesión como ICAM-1, producción de metabolitos del ácido araquidónico, endotelina y otros.

En la zona mas profunda, se halla la membrana basal constituida por células basales, de forma piramidal y de carácter germinativo, que pueden dar lugar a cualquiera de los tipos celulares descritos.

En el epitelio se pueden encontrar además, leucocitos y células del sistema inmune: linfocitos, mastocitos, células dendríticas y macrófagos. Estas células participan en los procesos inflamatorios de la mucosa nasal y en los mecanismos defensivos ante agentes externos. En situaciones patológicas aumentan redistribuyéndose desde el corion.

La inervación del epitelio se realiza mediante fibras sensitivas, simpáticas y parasimpáticas que derivan de los plexos subepiteliales. Los sistemas neuronales participan en múltiples síntomas nasales. La estimulación de fibras sensitivas con sustancias irritantes, proteasas de los mastocitos y otros mediadores de la inflamación, da lugar a reflejos sistémicos como el estornudo, y a reflejos parasimpáticos centrales que provocan la secreción de acetilcolina (ACH), péptido intestinal vasoactivo (VIP) y otros péptidos que estimulan la secreción glandular. Además hay fibras implicadas en la transmisión no adrenérgica no colinérgica, pues en las fibras intraepiteliales se han localizado sustancia P (SP), VIP, neuroquinina A (NKA), péptido relacionado con la calcitonina (CGRP), y neuropéptido Y (NPY).

En las terminaciones sensitivas del epitelio, en la fibra muscular vascular y en endotelio existen recetores para la histamina de tipo H₁ que provocan estornudos, picor e hidrorrea, vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar.

Submucosa o lámina propia

La lámina propia, corion o submucosa, es una banda de tejido conjuntivo laxo compuesto por fibras colágenas, alguna fibra elástica y por la sustancia matriz en la que se encuentran también un complejo entramado vascular, glándulas, nervios, células propias y células de paso. En su espesor, de medio a varios mm se pueden diferenciar cuatro capas. La **capa subepitelial**, pobre en colágeno y con abundante celularidad que interviene en los procesos inmunes inflamatorios. Le siguen la **capa glandular superficial** y, por debajo, la **capa media** con sinusoides cavernosos, capilares continuos y terminaciones nerviosas y finalmente, la **capa glandular profunda**, rica en colágeno, que se apoya sobre el periostio.

La **sustancia matriz extracelular** es un gel rico en mucopolisacáridos ácidos que se mezcla con un fluido tisular compuesto por agua, electrolitos y diversas proteínas plasmáticas de gran importancia en situaciones patológicas como el edema inflamatorio. El material extracelular es sintetizado por los fibroblastos y fibrocitos del tejido conectivo. Las fibras de colágeno son especialmente numerosas en la mucosa del cornete inferior

confiriendo a esta zona una densidad y elasticidad características. También se encuentran aquí los macrófagos, que contienen gran cantidad de enzimas en el interior de los lisosomas.

Las **glándulas** poseen un conducto excretor que atraviesa la membrana basal y el epitelio y se abre al exterior. Son de tres tipos, serosas, mucosas y seromucosas. Las glándulas serosas producen también IgA secretoria. Las submucosas anteriores, están presentes únicamente en el vestíbulo en un número entre 100 y 160, segregan un fluido muy acuoso rico en proteínas. Las glándulas seromucinosas se distribuyen de forma homogénea por la toda la mucosa, incluyen túbulos serosos distales y túbulos mucinosos centrales que drenan a través del tubo colector ciliado a la luz nasal. El extremo distal del colector puede modificar y controlar la concentración iónica y acuosa de la secreción.

En el corion subepitelial se encuentran distintos elementos celulares, algunos son células propias de esta localización, fibroblastos, macrófagos o mastocitos, otras son células de paso como neutrófilos, basófilos y eosinófilos. No es posible distinguir las células linfoplasmocitarias de paso de las residentes, que forman parte del sistema MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue), linfocitos B, T y células plasmáticas sobre todo formadoras de IgA.

En la mucosa nasal existen dos tipos de **células presentadoras de antígeno**, los macrófagos y las células dendríticas. Estas células expresan en su membrana antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Tras la fagocitosis el antígeno es digerido por los sistemas enzimáticos de la célula y algunos fragmentos quedan adheridos a la membrana para ser presentados a los linfocitos T. Cuando son reconocidos como extraños se produce la secreción de determinadas linfocinas que inducen la síntesis por parte de los linfocitos B de anticuerpos contra ellos

Los **mastocitos** se encuentran con frecuencia en la mucosa respiratoria donde completan su maduración, adquiriendo sus gránulos característicos y los receptores de alta afinidad para la IgE. Se sitúan en el epitelio y bajo la membrana basal. Son células grandes, de 15-20 μm de \varnothing , en cuyo citoplasma se encuentran unos 200 gránulos que contienen diferentes mediadores.

Los **eosinófilos** se desarrollan a partir de la célula madre pluripotencial CD34+, compartiendo linaje con los basófilos. Se diferencian en la médula ósea bajo la influencia de la IL-5, factor de crecimiento para eosinófilos, finalizando su maduración en las distintas mucosas expuestas al medio externo. En la mucosa nasal infiltran principalmente la lámina propia y se colocan bajo la membrana basal. Contienen entre 50 y 100 gránulos de 1 μm de \varnothing en cuyo interior se hallan diversos mediadores inflamatorios como la peroxidasa, la proteína catiónica (ECP), la aril sulfatasa y otras. Los eosinófilos poseen receptores en su membrana para la IgA, IgE, citocinas, IL-5, factores del complemento moléculas de adhesión y para el factor de activación plaquetario entre otros¹⁸¹. Algunas de estas sustancias inducen la degranulación de la célula y la salida de las proteínas contenidas en los gránulos. El hallazgo de ECP se considera indicativo de la activación del eosinófilo pero no es específico de una reacción mediada por IgE, ya que la degranulación puede ser desencadenada por otras sustancias. La salida de ECP está estimulada principalmente por la IgA, la IL-5 y el PAF. La ECP tiene actividad citotóxica, actúa sobre la coagulación, induce la liberación de histamina por los basófilos e inhibe la proliferación de linfocitos T entre otras funciones.

Los **neutrófilos** encargados de la fagocitosis poseen, como los eosinófilos, una tendencia a emigrar desde las vénulas hacia el epitelio superficial por lo que es frecuente encontrarlos en la secreción nasal normal y especialmente durante las infecciones de la mucosa. Tras madurar en la médula ósea, pasan al torrente sanguíneo desde donde acuden al foco inflamatorio mediante una combinación de estímulos quimiotácticos y de

moléculas de adhesión. En su citoplasma existen gránulos de contenido enzimático para destruir los microorganismos y los complejos antígeno-anticuerpo. Algunos autores consideran el constante flujo de neutrófilos como una *inflamación fisiológica* que podría implicar cierto grado de activación, probablemente inducida por la continua exposición a gérmenes y partículas inhaladas¹⁸². La elastasa, liberada a partir de sus gránulos durante el proceso migratorio, estimula la secreción de las glándulas serosas y seromucosas y provoca hipersecreción de moco¹⁸³.

Vascularización de la mucosa nasal

La trama vascular de la mucosa nasal es específica de esta zona, forma una estructura peculiar que permite el acúmulo o depleción rápida de sangre y la trasudación también rápida de líquidos a partir de los vasos. Su función principal es el calentamiento y humidificación del aire y la regulación de la resistencia nasal al paso del aire.

A partir de las arterias carótidas interna y externa se forman las arterias helicoidales que, ascendiendo desde el periostio/pericondrio hacia la zona subepitelial, dan lugar a tres circuitos situados a distinta profundidad en el corion. Un primer estrato se sitúa en la zona más profunda, formado por **arteriolas con anastomosis arteriovenosas** que drenan directamente a las vénulas correspondientes. El flujo de sangre derivado a los circuitos más superficiales dependerá de la cantidad de sangre que pase directamente de la arteria a la vena en este primer circuito y de la contracción o relajación de los esfínteres musculares lisos situados en la íntima de las arteriolas.

El segundo circuito, situado en la zona media del corion, es muy voluminoso, especialmente en la zona de los cornetes inferior y medio y en la válvula nasal, está formado por gruesas formaciones venosas irregulares y carentes de válvulas, a modo de lagos venosos que, al unirse entre sí, forman los **plexos cavernosos**. A ellos llega sangre arterial a partir de las arterias helicoidales y sangre venosa a partir del tercer circuito vascular. Drenan hacia venas que llegan al circuito profundo. En las conexiones arteria/lago venoso y en las conexiones lago venoso/vena existen esfínteres de fibra muscular lisa. Conforman una unidad funcional que permite el control de la entrada y de la salida de sangre consiguiendo así la ingurgitación o la depleción de esta capa vascular y funcionan como vasos de capacitancia. El contenido sanguíneo de los sinusoides venosos depende de los estímulos nerviosos, mecánicos, térmicos, químicos, psíquicos y farmacológicos.

En la zona superficial del corion las arterias helicoidales forman el tercer circuito de capilares subepiteliales y periglandulares, junto a la membrana basal. Las arteriolas de este plexo no poseen limitante elástica interna lo cual facilita la salida de líquido al exterior de los vasos, manteniéndose la regulación del paso de sangre gracias a la existencia de un esfínter precapilar. Estos capilares se denominan **fenestrados** por disponer de unos poros que miran hacia el epitelio y las glándulas. Su función es facilitar el intercambio de sustancias y la trasudación rápida de líquido al espacio extravascular lo cual puede conducir al edema intersticial. Esta red capilar es la principal responsable de la humidificación del aire. El drenaje venoso se dirige hacia los plexos cavernosos y a las venas del pericondrio/periostio.

Diversos mediadores, tanto del sistema inmune como del sistema nervioso, actúan sobre esta compleja red de vasos y determinan cambios en la permeabilidad nasal, tanto en situaciones fisiológicas como patológicas. Las fibras musculares lisas de los vasos contienen principalmente receptores adrenérgicos α_1 , estimulados por adrenalina y noradrenalina que provocan vasoconstricción y en menor número receptores β cuyo estímulo provoca vasodilatación.

La estimulación tópica con mediadores de la inflamación conduce a la separación activa de las células endoteliales de las vénulas postcapilares. Debido a la presión hidrostática, el plasma se extravasa a través de los espacios que se abren en la pared de la vénula. Una presión de 5 cm de H₂O ejercida sobre la zona basolateral del epitelio es suficiente para que el plasma atraviese la membrana basal epitelial. La salida de plasma a la luz nasal se produce incluso con mínimos cambios inflamatorios. Puesto que el movimiento del plasma extravasado hacia la luz no es impedido por la membrana basal normal, la aparición de exudado plasmático en la superficie de la mucosa refleja la permeabilidad de la microcirculación subepitelial. Por otra parte diferentes proteínas de la cascada de la coagulación, sistema del complemento e inmunoglobulinas, que también abandonan el lecho vascular, intervienen en el proceso inflamatorio y pueden provocar un aumento de la reactividad en las células endoteliales que debe tenerse en cuenta en todo proceso crónico¹⁸⁴. Este aumento de reactividad se ha visto también en las terminaciones nerviosas sensitivas.

Inervación de la mucosa nasosinusal.

Una de las funciones más importantes de la mucosa nasal es la protección de la vía respiratoria inferior de los elementos nocivos presentes en el aire inhalado. Para que pueda llevarse a cabo es fundamental la relación entre los sistemas sensitivo, simpático y parasimpático que intervienen en la inervación de la mucosa nasal.

La fisiología de la mucosa nasal depende de los neurotransmisores liberados por las distintas terminaciones nerviosas. Además de los mediadores clásicos del sistema nervioso vegetativo, la acetilcolina (ACH) y la noradrenalina (NA), existen otros péptidos liberados tanto por el SNV como por las fibras sensitivas no colinérgicas no adrenérgicas.

Participación de la vía sensitiva

Los nervios sensitivos reconocen las condiciones del medio e inician respuestas protectoras inmediatas mediante mecanismos de respuesta axonales, transmiten el dolor y desencadenan reflejos neurovegetativos sistémicos. La integración de estos reflejos regula las defensas protectoras que dependen del epitelio, de las glándulas, de los vasos, del músculo liso y de la inflamación¹⁸⁵.

Los estímulos químicos, térmicos y de presión en la mucosa nasal son transmitidas desde los receptores epiteliales a través de fibras de tipo C amielínicas y de fibras de tipo A δ , de transmisión rápida, de las ramas sensitivas del trigémino. Las fibras C transmiten el dolor sordo, la sensación urente, las parestesias y el prurito y son estimuladas por el ozono, el dióxido de azufre, el humo del tabaco, la nicotina y la capsaicina. De las fibras A δ depende la transmisión del calor, el frío y el dolor intenso, la sensación de frescor ante el mentol o de quemazón frente al amoníaco. Todas las fibras sensitivas poseen múltiples canales iónicos y elaboran neuropéptidos vasoactivos que intervienen en los reflejos nociceptivos.

La sustancia P (SP) y la neurokinina A (NKA) son los neuromoduladores de esta vía sensitiva. Las fibras se disponen alrededor de las glándulas seromucosas, en los vasos y en el epitelio. Se activan tanto por irritantes inespecíficos como por diversos mediadores liberados durante la inflamación alérgica y no alérgica. Otros neuropéptidos de este sistema no adrenérgico no colinérgico son el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PGRC), la galanina y el péptido liberador de gastrina (PLG).

Para ser interpretada por el cerebro, la señal nociceptiva se transforma en una señal eléctrica mediante la transducción, proceso ligado a la activación de proteínas que permiten la apertura de los canales iónicos que provoca la despolarización de la membrana y su propagación por los axones sensitivos hasta llegar al SNC. La membrana de la fibra sensitiva reconoce diferentes estímulos nocivos y posee diferentes mecanismos

de transducción para cada estímulo. Uno de los receptores presentes en las fibras C y A δ es el TRPV1 (Transient Receptor Potential for Vanilloids 1)¹⁸⁶, proteína del grupo de los vanilloides y receptor para la capsaicina.

Los potenciales de acción se transmiten también en sentido antidrómico e invaden otras fibras colaterales estimulando la secreción de SP y NKA, dando lugar a vasodilatación resistente a la atropina, aumento de permeabilidad vascular con extravasación de proteínas, liberación de bradicinina y aumento de liberación de histamina por los mastocitos y de serotonina por las plaquetas. A su vez mediadores como la histamina y la serotonina y algunas sustancias irritantes son activadores potentes de los neuropéptidos implicados en la nocicepción.

Acción del sistema parasimpático

Las fibras colinérgicas se sitúan alrededor de las glándulas seromucosas, y de los vasos y bajo el epitelio, distribuyéndose por igual en vasos y glándulas. La ACH actúa sobre los receptores muscarínicos produciendo aumento de la secreción nasal y vasodilatación transitoria que no conduce a congestión nasal. Existen otros mediadores parasimpáticos como el VIP, liberado por fibras que proceden también del ganglio esfenopalatino y que, al actuar sobre arteriolas y vénulas, provoca vasodilatación resistente a la atropina. Los antagonistas colinérgicos reducen la secreción nasal, pero no afectan a la obstrucción pues el receptor vascular colinérgico es resistente a la atropina.

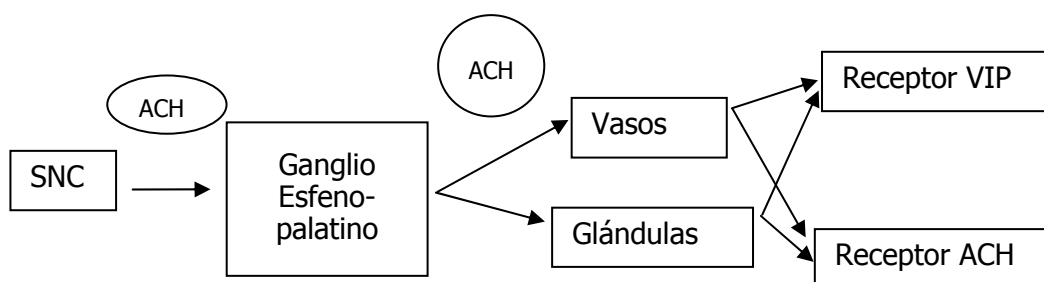


Figura 7: Vía del sistema nervioso parasimpático nasal

La estimulación de los receptores muscarínicos conduce en la fibra muscular de los vasos a un aumento de guanilciclase que facilita la formación de AMP cíclico, produciéndose liberación del calcio intracelular y contracción muscular. Los mastocitos tienen también receptores para la ACH cuyo estímulo conduce a la liberación de sus mediadores.

Acción del sistema simpático

Las fibras simpáticas postganglionares liberan NA tras ser estimuladas. Aunque el simpático nasal inerva preferentemente los vasos, existen también numerosas fibras subepiteliales y alrededor de las glándulas seromucosas. En los vasos la NA actúa en la capa muscular de arterias y sinusoides venosos, donde predominan los receptores α_1 , cuya estimulación provoca vasoconstricción, aumento de resistencias vasculares y de la permeabilidad nasal. En los receptores β la NA provoca una ligera vasodilatación. Algunas fibras simpáticas con una distribución semejante a las anteriores liberan neuropéptido Y (NPY), que potencia el efecto vasoconstrictor de la NA.

La estimulación del receptor β activa la adenilatociclase, aumentando el AMP cíclico intracelular que inhibe la liberación de mediadores. En los α receptores la NA provocaría disminución de los niveles de AMPc.

El sistema simpático tiene una importante actuación en la regulación de las resistencias nasales y del flujo sanguíneo.

Los agonistas α -adrenérgicos son potentes descongestivos nasales, mientras que los antagonistas α -adrenérgicos y los inhibidores de la liberación de NA como algunos antihipertensivos y sedantes aumentan la resistencia de la vía aérea nasal y producen bloqueo nasal sin hidrorrea.

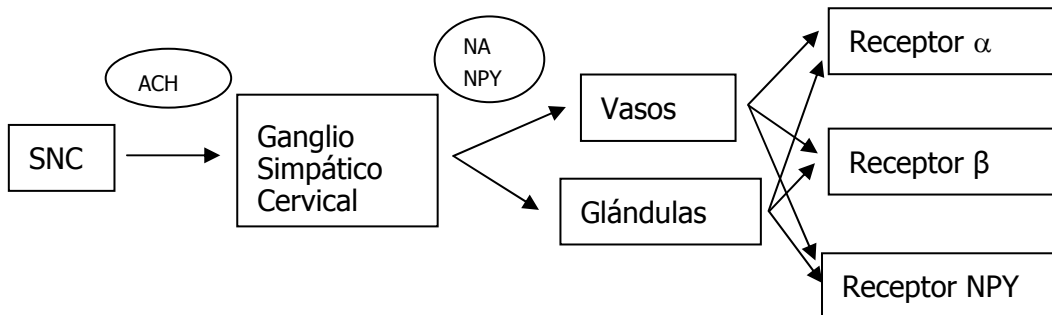


Figura 8: Vía del sistema nervioso simpático nasal

En las terminaciones nerviosas pre y postsinápticas existen receptores de tipo α_2 . La estimulación de las terminaciones presinápticas reduce la liberación de NA.

Neurorregulación de la mucosa nasal

Las 3 vías nerviosas estudiadas se relacionan entre sí y con el SNC formando una compleja red de arcos reflejos centrales que modulan la actividad de los tejidos efectores, lecho vascular y glándulas submucosas, y de reflejos axónicos locales que dan lugar a inflamación neurogénica.

La activación de los receptores irritativos de la mucosa nasal desencadena distintos reflejos como el estornudo, la rinorrea, o la obstrucción nasal, siendo los síntomas desencadenados por el frío, el humo de tabaco o los irritantes químicos indistinguibles de los provocados por un alérgeno en personas con rinitis alérgica¹⁸⁰.

Los cambios reflejos buscan la adaptación y el acondicionamiento del aire inspirado para neutralizar las alteraciones del entorno y explican reflejos como el estornudo, desencadenado por irritación química o cambios térmicos, la vasoconstricción inducida por el ejercicio físico o la vasodilatación de la mucosa por calentamiento de la superficie cutánea o por la sequedad del aire, la vasoconstricción nasal por el enfriamiento de la superficie y la vasodilatación y sensación de obstrucción del mismo lado en decúbito lateral con vasoconstricción del lado opuesto.

El principal arco reflejo central está formado por fibras eferentes parasimpáticas del nervio vidiano y fibras aferentes sensitivas procedentes del ganglio trigémino. Las terminaciones sensitivas al estar continuamente expuestas a la acción de los irritantes en el epitelio nasal, mantienen una actividad refleja constante que modula la secreción y la permeabilidad nasal.

Por su parte los reflejos axónicos locales desencadenan inflamación neurogénica tras la estimulación sensitiva de los receptores epiteliales. Este fenómeno se debe a los axones de los nervios sensitivos que liberan por conducción antidrómica SP, NKA y PRCG, cuya acción sobre las glándulas y vasos provoca aumento de la secreción nasal, vasodilatación, trasudación del líquido al espacio intersticial y aumento de la permeabilidad del epitelio.

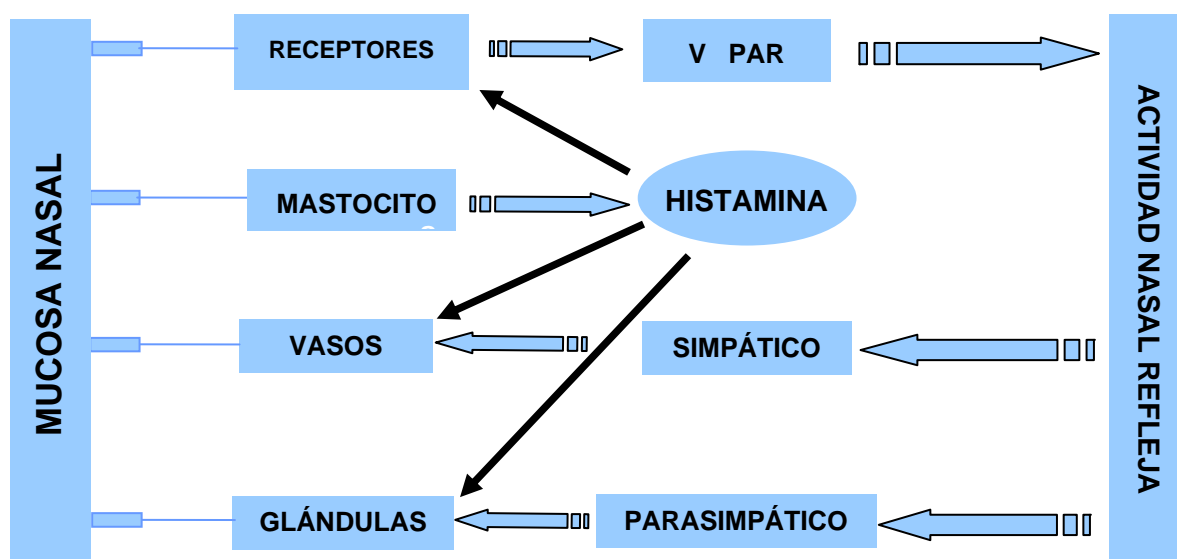


Figura 9: Neuroregulación de la mucosa nasal

Ciclo nasal

El flujo aéreo de las fosas nasales depende del engrosamiento del tejido vascular de la submucosa, regulado por el simpático. El tono simpático varía cada 2 a 4 horas dando lugar al ciclo nasal, cuya repercusión es mayor en los cornetes debido a su mayor vascularización. Consiste en el aumento alternativo de los cornetes de uno u otro lado, que conduce a un aumento en la resistencia de hasta 4 veces. El ciclo nasal sucede en el 80% de la población. Se produce porque, teniendo cada fosa inervación independiente, existen conexiones entre ambos hemisferios cerebrales. Cuando aumenta el tono simpático en un lado, se produce vasoconstricción y disminuye el flujo de los sinusoides venosos, mientras que en el lado opuesto la disminución del tono permite la ingurgitación de los sinusoides, provocando una ligera congestión imperceptible en situación normal pero que puede aumentar en situaciones de infección o inflamación¹⁸⁷. La resistencia total no se ve afectada por el ciclo nasal.

Se cree que la función del ciclo nasal sería defensiva, evitando la obstrucción simultánea de las dos fosas nasales y permitiendo la recuperación de los efectos dañinos que el flujo aéreo produce en la mucosa de una fosa mientras que el aire se sigue acondicionando en la contraria¹⁸⁸.

Resistencia nasal al paso del aire

A pesar de que la respiración nasal comporta mayor gasto energético que la bucal, es fisiológicamente superior pues al ser más lenta y profunda permite mayor tiempo de intercambio gaseoso, proporciona sensación de bienestar a través de las conexiones con el sistema límbico y crea las resistencias óptimas.

Las resistencias nasales constituyen el 50% de la resistencia de todo el tracto respiratorio. Modifican el flujo nasal y las presiones subatmosféricas intratorácicas lo cual influye en el intercambio gaseoso y en la fase circulatoria de la respiración.

Las características aerodinámicas de las columnas de aire que atraviesan las fosas nasales dependen de un factor fijo, anatómico y de un factor variable determinado por la apertura de narinas y válvula nasal y por los fenómenos vasomotores del tejido eréctil de

la submucosa, situado principalmente a lo largo de la base del tabique y en los cornetes inferior y medio.

Desde el punto de vista **aerodinámico** las fosas nasales se dividen en:

- Vestíbulo
- Área valvular o *lumen nasi*, es la zona mas estrecha de toda la cavidad nasal responsable del 60-70% de la resistencia nasal al flujo aéreo. Está situada a 1,5 cm de la narina.
- Región respiratoria, limitada por el tabique y los cornetes revestidos por la mucosa. Los cornetes son responsables del 30 al 40% de la resistencia que la nariz opone al paso del aire.

El flujo respiratorio nasal es laminar en la respiración tranquila, pero cambia a turbulento en función de la velocidad respiratoria y de la localización anatómica. Los lugares de mayor turbulencia son la zona posterior al estrechamiento vestibular y las irregularidades anatómicas. El flujo turbulento permite el movimiento del aire y asegura una eficiente humidificación y calentamiento del mismo.

Los trayectos de la columna de aire son diferentes durante la inspiración y la espiración. En la inspiración la corriente aérea sigue un arco inicialmente divergente que después converge en las coanas. La corriente principal sigue el meato medio, se dirige hacia arriba, junto al tabique, después se curva hacia la fisura olfativa y atraviesa las coanas que se encuentran a un nivel inferior con respecto a las narinas, originando a su paso remolinos en la zona del esfenoides y del cornete inferior; por tanto las alteraciones en el vestíbulo nasal, la cola del cornete inferior, el esfenoides, o los cartílagos del ala nasal pueden producir modificaciones en las resistencias nasales (Figura 10).

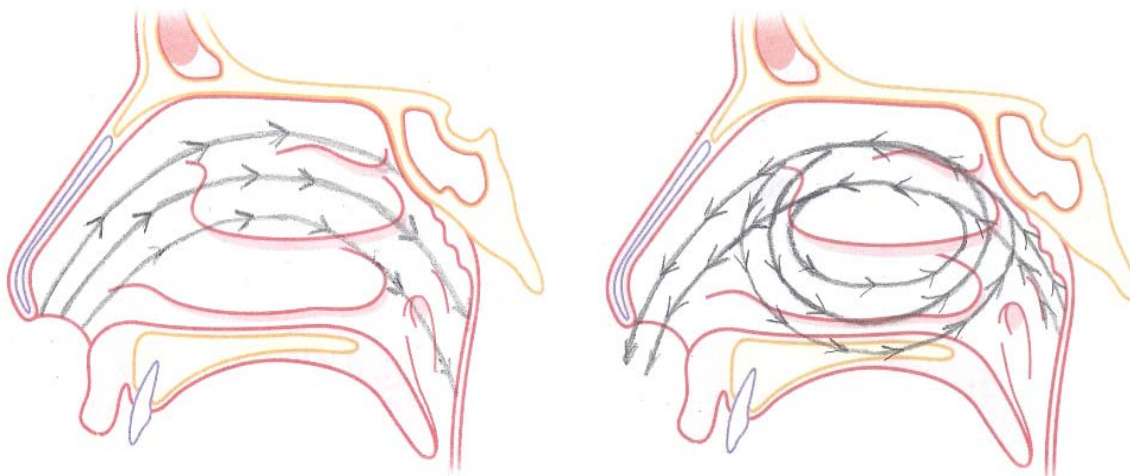


Figura 10: Circulación del aire en las fosas nasales en inspiración y espiración

El aire espirado entra desde las coanas, impacta en la cola del cornete inferior y se dirige hacia arriba, dividiéndose en la zona del cornete medio en dos columnas, una sigue por el meato y la otra pasa entre el cornete medio e inferior y el *septum* y al llegar al *lumen nasi* se divide de nuevo en dos columnas, una dirigida hacia el vestíbulo nasal y al exterior, y la otra hacia atrás por la parte inferior, uniéndose a la altura de la cola del cornete inferior con el aire que sale de las coanas. Las alteraciones de los cornetes

afectan mas al aire espirado. La columna aérea principal atraviesa el meato inferior y el suelo de las FN.

Los cambios en la velocidad y dirección del aire inspirado permiten la deposición de las partículas aerotransportadas sobre la capa de moco.

La nariz actúa como un sistema de dos tubos que el aire atraviesa dependiendo de la resistencia que le oponen. El desplazamiento de aire se produce desde el exterior, zona de menor presión, hacia la rinofaringe, zona de mayor presión. Si se considera que las dos fosas se sitúan en paralelo formando una tobera, la primera parte tendría un flujo laminar y, tras atravesar el estrechamiento de la válvula nasal, el flujo sería turbulento.

La resistencia nasal es el cociente entre la diferencia de presiones entre la narina y la coana (ΔP), y la cantidad de aire que atraviesa la sección de un tubo en unidad de tiempo (*flujo*). Sin embargo la relación entre la presión y el flujo no es directamente proporcional. Teniendo en cuenta la ley de Poiseuille que rige el flujo laminar y la ecuación de Blasius utilizada para calcular la resistencia cuando el flujo es turbulento, se obtiene la siguiente fórmula para calcular la resistencia nasal al paso del aire:

$$R=\Delta P/V^n$$

siendo n un número variable que depende del grosor del conducto.

1.2.2. Concepto de Rinitis

La rinitis se define como la inflamación de la mucosa nasal, caracterizada clínicamente por la presencia de rinorrea anterior o posterior, estornudos y obstrucción nasal con o sin picor¹⁸⁹. La obstrucción nasal a su vez puede ser definida como la sensación debida a un insuficiente flujo nasal, que se corresponde con el aumento de la resistencia que las fosas nasales ofrecen al paso del aire.

Al no ser habitual la determinación de los mediadores inflamatorios en la práctica clínica diaria, son estos síntomas los que nos indican la existencia de rinitis. No obstante, la mayoría de las personas sufren estas mismas molestias como respuesta fisiológica frente a estímulos tales como el frío, irritantes u olores intensos, siendo a veces confuso el límite entre lo que puede ser considerado como una reacción normal de defensa o un proceso patológico. Por tanto se puede decir que el diagnóstico de la rinitis se basa en los síntomas subjetivos referidos por el paciente en ausencia de infecciones de la vía aérea superior, de otras enfermedades sistémicas que afecten a la mucosa nasal o de alteraciones estructurales de las fosas nasales¹⁷⁹.

Siguiendo a Mygind, los síntomas citados se consideran patológicos cuando duran más de una hora al día la mayor parte de los días o si obligan al paciente a consumir medicación para su alivio¹⁹⁰. En la mayoría de los individuos coexisten rinitis y sinusitis, por lo que el término correcto para denominar a esta patología sería rinosinusitis¹⁹¹.

Los síntomas primarios de rinitis pueden dar lugar a síntomas secundarios tales como hiposmia, cefalea, sequedad faríngea, tos, otitis media serosa y síntomas oculares. Todas estas molestias tienen a su vez efectos sistémicos que pueden interferir en la calidad de vida de los pacientes con rinitis, como alteraciones del sueño con disminución del rendimiento escolar o laboral, irritabilidad o apatía.

El diagnóstico diferencial de la rinitis¹⁹² se presenta en la tabla 4.

Tabla 4: Diagnóstico diferencial de la rinitis

Poliposis nasosinusal	
Factores mecánicos	Desviación septal
	Hipertrofia adenoidea
	Cuerpo extraño
	Atresia de coanas
Tumores	Benignos
	Malignos
Granulomas	Granulomatosis de Wegener
	Sarcoidosis
	Infecciosos
	Granuloma destructivo maligno de la línea media
Defectos ciliares	
Rinorrea cerebroespinal	

Hiperreactividad nasal. Reacción vasomotora nasal

Se ha expuesto cómo la neuroregulación de la mucosa nasal es la causa del comportamiento dinámico de la misma. En la base de cualquier afección inflamatoria nasal subyace una reacción vasomotora independientemente de la causa que la origine¹⁹², por lo cual todos los tipos de rinitis comparten mecanismos fisiopatológicos comunes. La reacción vasomotora nasal se caracteriza por edema de la mucosa nasal y su consecuencia es la obstrucción, el aumento de secreción y en algunos casos los estornudos.

La reactividad es un fenómeno biológico que traduce la forma en que un sistema fisiológico responde a diferentes estímulos; podría expresarse como la relación entre el estímulo utilizado y la respuesta obtenida, representándose mediante una curva sigmoidea caracterizada por el umbral de respuesta, la pendiente de la misma, que refleja la sensibilidad y el nivel de saturación a partir del cual aunque se aumente el estímulo no aumenta la respuesta.

De acuerdo con lo anterior se podría definir la hiperreactividad nasal como el incremento de respuesta del sistema efector nasal ante un estímulo debido, tanto al aumento de la sensibilidad del mecanismo de estimulación como al aumento de sensibilidad del mecanismo de respuesta, o bien al exceso en la amplificación de los sistemas de conexión entre estímulo y respuesta. En todos los casos se produciría la misma respuesta clínica explicada.

Cualquier droga vasodilatadora puede generar una reacción vasomotora nasal, las infecciones de cualquier etiología son capaces de desencadenar la misma reacción vasomotora en el contexto de una reacción inflamatoria local, la reacción entre el antígeno, al que un paciente esté sensibilizado, y el correspondiente anticuerpo IgE dará lugar a la liberación de distintos mediadores como la histamina o la serotonina, muchos de los cuales actúan como potentes vasodilatadores.

El control de la acetilcolina (ACH), potente vasodilatador, depende de la acetilcolinesterasa. La actividad de esta enzima se encuentra regulada por diferentes

factores como los iones calcio y magnesio, que potencian su acción, o los estrógenos, que la disminuyen prolongando su acción; el equilibrio entre la ACH producida y la degradada determina en gran parte la reacción vasomotora nasal. Esto explica la reacción vasomotora nasal observada en el embarazo, la menarquia, el tratamiento con anticonceptivos o la menstruación, situaciones que comportan altos niveles de estrógenos. Por otra parte los estrógenos como otras muchas sustancias son metabolizados en el hígado por lo que podemos también observar obstrucción nasal en las hepatopatías.

El hipotálamo rige los diferentes arcos reflejos nasales en los que se desencadena la reacción vasomotora nasal. Los cambios posturales que modifican la presión venosa yugular aumentan la resistencia nasal mediante cambios reflejos del tono simpático. El arco reflejo pupila-hipotálamo justifica la reacción vasomotora de obstrucción e hidrorrea que algunas personas experimentan al pasar de una zona oscura a otra iluminada. Las crisis de estornudos e hidrorrea matutinas se explicarían por la dilatación pupilar y la pérdida de calor producidas al salir de la cama, circunstancias ambas que favorecen la reacción vasomotora. Distintos estados emocionales que afectan a otros tantos sistemas orgánicos están regulados igualmente por el hipotálamo, lo que explica la rinitis de la luna de miel o la reacción vasomotora nasal que puede suceder durante las náuseas y, en general, durante funciones fisiológicas básicas regidas por el parasimpático. Frente a la fatiga, el dolor o la migraña se puede asociar una reacción vasomotora nasal con un mecanismo del mismo tipo.

1.2.3. Clasificación de la Rinitis

Clasificar las rinitis de forma estricta conlleva el riesgo de no incluir algunos cuadros clínicos en los que el concepto de inflamación con el que hemos relacionado la palabra *rinitis* no sea muy evidente. Otro inconveniente de las clasificaciones es no poder considerar las diferentes causas que puedan concurrir en un mismo sujeto. Sin embargo resulta imprescindible disponer de una clasificación que facilite el intercambio de información entre los profesionales y el acuerdo en el tratamiento. Clásicamente se hablaba de rinitis alérgicas, rinitis perennes no alérgicas y de reacción vasomotora nasal que puede estar incrementada en algunos sujetos o en algunas circunstancias. La obstrucción nasal es el síntoma predominante en los dos últimos grupos mientras que la hidrorrea, el picor y los estornudos son más intensos en la rinitis alérgica (RA). Es frecuente la asociación de RA con el asma mientras que la reacción vasomotora y la rinitis perenne no alérgica se asocian con más frecuencia a infecciones bacterianas de vías altas¹⁹².

Dentro de la rinitis perenne no alérgica se incluían todas las demás rinitis crónicas. Se trata de un cajón de sastre dónde se hace el diagnóstico por exclusión cuando el estudio alérgico es negativo y no existe infección crónica. En este grupo se incluía la denominada rinitis vasomotora, concepto que hoy día se considera que debe ser abandonado por resultar equívoco, ya que este síndrome no cursa con cambios vasculares y sería más correcto según algunos autores denominarla rinitis irritativa. Un subgrupo de pacientes con este cuadro sufre congestión nasal y rinorrea abundante que correspondería a la hiperreactividad nasal y mejora con anticolinérgicos. El segundo subgrupo, sin apenas secreción, presenta alodinia y sería más susceptible a estímulos inocuos, quizá por aumento de la actividad nociceptiva, este grupo mejora con capsaicina¹⁸⁵.

Al no existir una clasificación de rinitis universalmente aceptada, en 2001 la OMS creó un grupo de trabajo denominado Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma, ARIA (Rinitis Alérgica y Su Impacto sobre el Asma)¹⁹³ que propuso una nueva clasificación de las rinosinusitis reproducida en la tabla 5.

Tabla 5: Clasificación de la rinitis

Infecciosa	Viral
	Bacteriana
	Otros agentes infecciosos
Alérgica	Intermitente
	Persistente
Ocupacional	Intermitente
	Persistente
Inducida por medicamentos	Aspirina
	Otros
Hormonal	
Otras causas	Síndrome de rinitis eosinofílica no alérgica (NARES)
	Irritantes
	Alimentos
	Emocional
	Atrófica
	Reflujo gastroesofágico
Idiopática	

La rinitis más frecuente es la de origen **infeccioso**, se considera que el 95% de la población sufre rinitis infecciosa aguda, al menos una vez al año, mientras que la crónica en adultos oscila de forma global alrededor del 15% en Estados Unidos, siendo mas frecuente en niños y menor en adultos¹⁹⁴. Le sigue en frecuencia la rinitis alérgica. En la guía ARIA se modifica la clasificación de la **rinitis alérgica** utilizada hasta entonces, sustituyéndose los grupos estacional y perenne por intermitente y persistente, características a las que se añade la intensidad que puede ser leve y moderada/grave (Tabla 6):

Tabla 6: Clasificación de la rinitis alérgica según la guía ARIA

Intermitente: síntomas presentes menos de 4 días por semana o durante menos de 4 semanas
Persistente: síntomas presentes más de 4 días por semana y más de 4 semanas
Leve: si no están presentes ninguna de las circunstancias siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastornos del sueño ▪ Deterioro de las actividades diarias, de ocio o deportivas ▪ Impedimento de la asistencia a la escuela o al trabajo ▪ Síntomas molestos
Moderada o grave: si están presentes una o más de las circunstancias siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastornos del sueño ▪ Deterioro de las actividades diarias, de ocio o deportivas ▪ Impedimento de la asistencia a la escuela o al trabajo ▪ Síntomas molestos

La **rinitis ocupacional** es la que se desencadena en el lugar de trabajo como respuesta a cualquier sustancia suspendida en el aire, puede ser de carácter irritativo o alérgico.

La **rinitis inducida por medicamentos** puede ser subdividida en 2 grupos distintos:

- La debida a la utilización de medicación que provocan obstrucción nasal por distintos mecanismos farmacológicos: reserpina, guanetidina, fentolamina, α metil-dopa, antidepresivos, betabloqueantes, clorpromazina, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, anticonceptivos orales. Incluye la rinitis de rebote producida por el abuso de preparados vasoconstrictores α adrenérgicos tópicos.
- La intolerancia a AAS y otros AINEs, puede manifestarse como un episodio de broncoespasmo, de síntomas de rinitis o ambos.

En cuanto a la acción de las **hormonas** sobre la mucosa nasal sabemos que los estrógenos y la progesterona pueden aumentar la actividad de las glándulas seromucosas y el aporte sanguíneo nasal provocando alteraciones nasales en la pubertad, ciclo menstrual y en el climaterio. Durante el embarazo puede haber una rinitis persistente, con rinorrea y obstrucción, a partir del segundo mes, cuya intensidad se relaciona con el nivel de estrógenos en sangre, y que desaparece tras el parto. En el hipotiroidismo y en la acromegalia también puede estar presente la rinitis.

El **síndrome de rinitis eosinofílica no alérgica**, anteriormente denominada rinitis intrínseca, podría considerarse un subgrupo dentro de la rinitis idiopática. Se caracteriza por presentar de forma continua obstrucción, picor, estornudos, rinorrea e hiposmia, acompañada de eosinofilia nasal, sin sensibilización a ningún alérgeno.

Algunos **irritantes** físicos o químicos pueden provocar los síntomas cardinales de la rinitis en sujetos con la mucosa nasal especialmente sensible o en sujetos normales cuando la concentración de la sustancia aumenta. Así se considera la rinitis de los esquiadores, provocada por el aire frío y seco, o la provocada por alimentos preparados con determinadas especias y el efecto a corto y largo plazo de la polución ambiental. No obstante en este grupo no está clara la diferencia entre una respuesta fisiológica normal y la presencia de enfermedad. En todos los sujetos con síntomas de rinitis se produce una respuesta exagerada a cualquiera de estos estímulos.

Por lo que se refiere a la **rinitis debida a los alimentos**, la alergia alimentaria es una causa poco frecuente de rinitis, salvo en el contexto de una anafilaxia por el alimento en cuestión. Las bebidas alcohólicas pueden producir síntomas nasales por mecanismo desconocido. Algunas sustancias contenidas en ciertas especias, como la capsaicina, provocan rinorrea al estimular las fibras nerviosas sensitivas y provocar la secreción de neuropéptidos. También es probable que el efecto de algunas **emociones** sobre la mucosa nasal se deba al estímulo del sistema nervioso autónomo. La **rinitis atrófica** puede ser primaria, debida a infección por *Klebsiella ozaenae* o secundaria a granulomatosis crónica, cirugía nasal, radioterapia o traumatismo.

La **rinitis idiopática** es la denominación actual de la llamada anteriormente rinitis vasomotora o colinérgica^{195,196} que se manifiesta como una respuesta exagerada de la vía aérea superior frente a desencadenantes ambientales inespecíficos como cambios de temperatura, humedad, exposición al humo del tabaco o a olores intensos y a otros factores como el estrés o el ejercicio físico. El mecanismo patogénico es desconocido, sin haberse podido demostrar completamente diversas teorías basadas en una disfunción del SNV que conduciría a hipertonía colinérgica, hipotonía simpática e hiperactividad glandular. Se han implicado también factores de disfunción vascular en la mucosa nasal y el aumento de la permeabilidad del epitelio, lo que facilitaría la estimulación de las fibras

sensitivas perivasculares y periglandulares. Otras teorías explican los fenómenos vasomotores por la liberación brusca de diversos neuropéptidos o por la degranulación mastocitaria no mediada por IgE. Las fibras C podrían desempeñar un papel importante aunque no existe aún suficiente evidencia científica que lo sostenga. Se ha demostrado hiperreactividad ante la capsaicina, histamina y metacolina que estimulan las glándulas nasales independientemente de los reflejos neuronales lo que indica un aumento de la afinidad de los receptores muscarínicos¹⁹⁷.

La sintomatología de la rinitis idiopática puede presentarse de forma intensa y perenne con posibles variaciones estacionales provocadas por cambios bruscos de las condiciones medioambientales o puede aparecer de forma episódica y con intensidad leve. Igualmente es variable la presentación de los síntomas, con predominio de la hidrorrea anterior o con predominio de la obstrucción, a veces muy intensa, mientras que el prurito y los estornudos son menos llamativos. Para evaluar la importancia de los síntomas resulta útil el registro de los mismos, de su duración e intensidad e incluso puede ser necesaria la medida del pico flujo inspiratorio nasal para distinguir una respuesta fisiológica de una respuesta patológica.

De acuerdo con el documento ARIA ante una rinitis crónica se debe descartar el mecanismo alérgico, hablando entonces de una *rinitis no alérgica*. Sí además el exudado nasal es claro, no purulento, la rinitis se denomina *no alérgica, no infecciosa* y, teniendo en cuenta que los síntomas son continuos, aunque suele empeorar en invierno, se denomina *rinitis perenne no alérgica* o como queda recogido en la clasificación, *rinitis idiopática*.

1.2.4. Importancia de la Rinitis

Prevalencia

Al intentar estudiar los datos relativos a la prevalencia de la rinitis el primer problema que surge es la utilización de diferentes definiciones, según los distintos criterios en cuanto a síntomas seleccionados, duración e intensidad de los mismos y de los métodos requeridos para confirmar el diagnóstico.

Siendo una enfermedad muy prevalente¹⁹⁸, las cifras reflejadas en las distintas publicaciones son muy diferentes. Aunque se han realizado numerosos estudios epidemiológicos en diferentes países, los resultados son difícilmente comparables al haberse aplicado distintas metodologías de trabajo. En la bibliografía consultada las cifras de prevalencia oscilan entre el 1% y el 42%, referidas a todos los tipos de rinitis. Por otra parte al tratarse de un grupo heterogéneo de trastornos, existe un elevado grado de imprecisión diagnóstica en muchos de los trabajos. Se calcula que la rinitis perenne no alérgica podría afectar al 18% de la población¹⁹⁹. En el estudio de Dor¹³⁰, realizado en Francia en 1980, el 33% de los jóvenes entre 17 y 19 años presentaba de forma crónica obstrucción nasal y el 13,5% crisis de estornudos. En el anteriormente citado estudio de Hellgren¹³³, realizado con población de 21 a 51 años en la región sueca de Älvsborg se obtiene una tasa de incidencia anual de 13,5 por mil casos de rinitis no infecciosa. En un estudio danés de 2007 se encuentra que la rinitis no alérgica afecta al 25% de la población²⁰⁰.

La rinitis alérgica afecta hoy al 20-30% de los adultos y hasta un 40% de los niños. Aproximadamente la mitad de los pacientes alérgicos sufre rinitis durante menos de 4 meses al año y el 20% más de 9 meses al año²⁰¹.

En general se admite que ha habido un gran incremento en la prevalencia de esta patología en los últimos 40 años, especialmente de la rinitis alérgica y sobre todo en los países desarrollados²⁰². En los países de la Unión Europea, la rinitis alérgica afecta a unos 55 millones de personas (10-20%)²⁰³. En estudios epidemiológicos internacionales como

el ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)²⁰⁴ entre los años 1994 y 2004, se obtuvieron cifras de prevalencia de rinitis alérgica en niños del 1,4% al 39,7%. En España oscilaron entre el 11,7% y el 28%, apreciándose grandes diferencias geográficas y un aumento en la tercera fase del estudio, desarrollada en los años 2001 a 2004. En adultos, se llevó a cabo en 1994, un estudio de prevalencia de enfermedades respiratorias en Europa, conocido como ECHRS (European Community Respiratory Health Survey) que arrojó cifras de rinitis alérgica entre los españoles, del 12,1% al 17,6%²⁰⁵.

Dentro de la patología alérgica, la rinitis está considerada como la enfermedad más prevalente. En el *Estudio de los factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España, Alergológica 2005*²⁰⁶, llevado a cabo por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la rinitis alérgica aparece como el primer motivo de consulta en los servicios de alergia, suponiendo algo más del 50% de los pacientes que acuden por primera vez a los citados servicios. En un estudio similar realizado en 1992 se calculó que la rinitis crónica afectaba a unos 6 millones de personas, siendo el 78% de las rinitis de carácter alérgico y el 22% de carácter no alérgico²⁰⁷.

Se cree que las modificaciones ambientales pudieran ser la explicación del aumento de la rinitis alérgica. El llamado estilo de vida occidental, caracterizado por modificaciones dentro de los domicilios como el uso de alfombras, acondicionadores de aire y presencia de mascotas, junto a cambios en los hábitos dietéticos, tabaquismo, estrés y polución ambiental, puede determinar la irritación continua de la mucosa nasal y de la vía aérea en general, justificando el crecimiento de la rinitis en las últimas décadas²⁰⁸.

Comorbilidades

El **asma** es la comorbilidad más importante de la rinitis. Las vías respiratorias superior e inferior comparten aspectos epidemiológicos, clínicos e inflamatorios^{209, 210}.

Se ha constatado en diversos estudios^{211,212} que la rinitis es un factor que favorece la aparición de asma, tanto en la rinitis alérgica como en la rinitis crónica no alérgica. Por ello, en la actualización de la guía ARIA publicada en 2008, se recomienda investigar la presencia de rinitis en los pacientes con asma y la presencia de asma en los pacientes con rinitis, realizando una valoración y tratamiento integral de la vía respiratoria¹⁹². El estudio RINAIR, que estudia la comorbilidad de rinitis y asma en España, permite conocer que el 71% de los pacientes asmáticos que acuden al neumólogo sufren también rinitis, si bien la coincidencia de las 2 enfermedades es algo mayor en el asma de origen alérgico, 84%, que entre el asma no atópico. También aporta la observación de que al tratar la rinitis suele mejorar la función pulmonar²¹³. En el estudio ONEAIR, realizado también en España y en el que se evalúa la coexistencia de rinitis alérgica en asmáticos adultos atendidos en las consultas de alergología, se obtiene una cifra ligeramente superior (89,5%) de pacientes con asma que sufren rinitis concomitante, se corrobora la correlación entre la gravedad del asma y la de la rinitis y se evidencia que la rinitis suele preceder al asma²¹⁴.

En el caso del asma y la rinitis alérgica²¹⁵, el proceso inflamatorio que da lugar a ambas enfermedades es similar, con activación de linfocitos T y eosinófilos, migración transepitelial de los mastocitos, presentación de antígeno por parte de la célula de Langerhans o de las células dendríticas y síntesis de IgE.

En cuanto a la **poliposis nasosinusal**²¹⁶, aunque tradicionalmente se ha considerado de etiología alérgica, esto no ha sido demostrado. La prevalencia de poliposis nasosinusal entre los pacientes con rinitis alérgica es del 0,5 al 4,5% mientras que en la población general es del 0,5 al 4,3%, prácticamente igual²¹⁷. En el grupo de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por AINES (EREA) sí existe mayor prevalencia de

poliposis nasal que puede llegar hasta el 90% según los estudios consultados. La poliposis se asocia también con la rinitis que aparece en el síndrome de Churg-Strauss.

La **afectación conjuntival**²⁰² (enrojecimiento, picor y dacriorrea), que acompaña a la rinitis alérgica de etiología polínica se cifra alrededor de un 92%. El mecanismo sería debido tanto al contacto directo del alérgeno como al reflejo naso-ocular desencadenado por la acción de la histamina sobre las terminaciones aferentes de los nervios nasales, que iniciaría una respuesta eferente parasimpática²¹⁸. En las rinitis alérgicas de carácter perenne la asociación con síntomas conjuntivales es menos frecuente y en otros tipos de rinitis crónicas no alérgicas no se produce.

Aunque los estudios epidemiológicos sugieren asociación entre rinitis alérgica y **otitis media serosa**, no existe evidencia científica que lo apoye. No obstante esta entidad es más frecuente en niños alérgicos que en controles, seguramente debido a que la RA interfiere con las labores de limpieza y de regulación de la presión ejercidas por la trompa de Eustaquio²¹⁹.

Afectación de la calidad de vida

La calidad de vida evalúa el bienestar del individuo en el contexto social. La rinitis no solo afecta a la persona que la padece por los síntomas que le provoca, sino que, además de la carga económica que lleva asociada, se relaciona también con deterioros del funcionamiento del paciente en el ambiente doméstico, laboral y social^{189,220}.

Con la introducción de cuestionarios²²¹ se vio que la calidad de vida en la rinitis podía afectarse en distinta medida, debido a las repercusiones que la enfermedad tiene en el sueño y en las actividades laborales y sociales de cada paciente, lo cual puede llevarles a experimentar un deterioro en su funcionamiento físico y emocional y a alterar su percepción de salud. Para medir este deterioro, se han desarrollado diferentes cuestionarios, específicos de rinitis o de rinitis asociada con asma o conjuntivitis, que han sido adaptados a la infancia²²², adolescencia o a la edad adulta. Para su utilización en los diferentes países han de ser traducidos y validados^{221,223}. En los cuestionarios de calidad de vida que utilizan una escala de 7 puntos, la mínima diferencia valorable por elemento es de 0,5 puntos²²⁴. Aunque el uso de estos cuestionarios inicialmente estaba restringido a los estudios de investigación, poco a poco se van introduciendo en la consulta diaria, principalmente como herramienta para evaluar la eficacia de los tratamientos.

Debemos de tener en cuenta las dificultades que la rinitis puede ocasionar durante la fase escolar en el aprendizaje²²⁵, tanto por la falta de descanso nocturno como por los síntomas y por la sedación provocada por algunos de los antihistamínicos utilizados^{226,227}.

Las molestias nasales durante la noche afectan al 80% de los pacientes con rinitis alérgica²²⁸, los problemas para dormir repercuten negativamente en la vida del paciente, ya que además de un evidente malestar producen menor rendimiento escolar y laboral²²⁹.

La rinitis produce también absentismo laboral y disminuye la productividad en el trabajo, lo cual puede verse agravado con el uso de medicación sedante que además aumenta el riesgo de accidentes en algunos medios laborales²³⁰. En algunos casos la rinitis ocupacional obliga al cambio de puesto de trabajo²³¹.

Costes

Haciendo referencia únicamente a la rinitis alérgica, en 1994 en los Estados Unidos padecían esta enfermedad 39 millones de personas, lo que supone una estimación de 1,4 billones de dólares en los costes totales, si bien en muchos casos los pacientes no buscan ayuda médica quedando el gasto farmacéutico fuera de este cómputo^{232,233}. Sí quedan incluidos los costes indirectos debidos a una pérdida aproximada de 811.000 días de

trabajo, de 824.000 jornadas escolares y 4.230.000 días de actividad reducida al año. Del coste total, 0,8 billones de dólares son costes directos y 0,6 billones, indirectos.

En 1996 la rinosinusitis infecciosa generó un coste 5000 millones de dólares también en Estados Unidos²³⁴.

En Japón en el mismo año de 1994 los costes totales de la rinitis fueron de 1.150 millones de dólares, incluidos los gastos directos y los indirectos, resultando el gasto por paciente y año de 118 dólares²³⁵.

En los países de la Unión Europea estos costes son discretamente menores, calculándose en algo más de tres mil millones de euros, de los cuales el 40% son costes directos y el 60% indirectos^{203, 236}. En Francia se ha calculado en 510 millones de euros el coste directo de la rinitis alérgica perenne durante 1997²³⁷.

De nuevo en EEUU, en un trabajo mas reciente se ha calculado un gasto anual por paciente de 657 dólares, correspondiente a la rinitis alérgica y a la rinitis crónica, consideradas de forma conjunta. Esta cifra incluye el gasto médico y el farmacéutico²³⁸.

En España no se dispone en la actualidad de esta información, si bien bajo el auspicio de la SEAIC se ha realizado el estudio FERIN, Fármaco Economía de la Rinitis Alérgica en España, cuyos datos están actualmente siendo procesados²³⁹.

1.2.5. Rinitis Alérgica

La rinitis alérgica (RA) se puede definir como un trastorno inflamatorio crónico de la vía aérea superior que produce los signos y síntomas característicos de la rinitis en los individuos sensibilizados a un alérgeno clínicamente relevante¹⁹³. La inflamación presente en este trastorno está mediada por la inmunoglobulina E por lo que se asocia a niveles elevados de IgE total en suero y a la aparición de pruebas cutáneas positivas frente a los alérgenos a los que el paciente está sensibilizado^{240, 241, 242}. En el estudio Alergológica 2005²⁰⁶ se comprobó la etiología alérgica de la rinitis en el 77,2% de los casos, resultando porcentajes menores de otras causas, según se refleja en la tabla 7.

Tabla 7: Etiología de la rinitis en España (Alergológica 2005)

CAUSA	Porcentaje
Alérgica	77,2
Infecciosa	7,9
Colinérgica / vasomotora	6,7
Intrínseca / eosinofílica	6,5
Medicamentosa / iatrógena	0,4
Ocupacional	0,4
Otras causas no determinadas	0,9

En la tabla 8 se observa el porcentaje de sensibilización a los distintos grupos de alérgenos entre los pacientes diagnosticados de RA en la Comunidad Autónoma de Madrid; algunos pueden presentar sensibilización a más de un grupo de alérgenos.

Tabla 8: Etiología de la rinitis alérgica en la Comunidad de Madrid

ALÉRGENO	Pólenes	Ácaros	Epitelios	Hongos	Látex
Porcentaje	75,2	16,7	28,9	7,5	0,3

Finalmente en la tabla 9 podemos ver los diferentes grupos de pólenes a los que se encuentran sensibilizados los habitantes de nuestra comunidad, de acuerdo con los datos revelados por el citado estudio epidemiológico. Es destacable la importancia de nuevos alérgenos como el látex o los pólenes de *Cupressus arizonica* o de *Platanus acerifolia*²⁴³, que han sido incorporados en los últimos años a la batería estándar de alérgenos inhalantes siendo testados de forma habitual en la actualidad, cuando hasta hace pocos años, se desconocía su capacidad sensibilizante y que pudieran ser causa de asma, rinitis o conjuntivitis.

Tabla 9: Pólenes relevantes en la Comunidad de Madrid

TIPO DE POLEN	Porcentaje
Gramíneas	38,7
<i>Olea europea</i>	29,7
<i>Chenopodium album</i>	9,5
<i>Cupressus arizonica</i>	9,2
<i>Platanus acerifolia</i>	7,7
<i>Plantago lanceolata</i>	7,2
<i>Artemisia vulgaris</i>	6,8
<i>Parietaria judaica</i>	6,8
Otros	2,9

Etiopatogenia y fisiopatología de la rinitis alérgica

La rinitis alérgica se debe a la activación y reclutamiento de diferentes células que pertenecen a la estructura de la mucosa nasal o que, llegando desde los vasos, la infiltran. Sucede únicamente en individuos genéticamente predispuestos. Los agentes etiológicos son los alérgenos contenidos en granos de polen, esporas de hongos, heces de ácaros y otras estructuras que, en forma de partículas, son inhaladas con el aire inspirado²⁴⁴.

Los tipos celulares que tienen más importancia en cuanto a relación con los aeroalérgenos en la vía aérea son las células epiteliales, los mastocitos y las células presentadoras de antígeno (CPA). Las interacciones pueden ser directas a través de receptores específicos o indirectas a través de factores humorales y conducen a la generación de estímulos inflamatorios.

La rinitis alérgica es una reacción de hipersensibilidad de tipo I, mediada por IgE, cuya secreción es desencadenada por alérgenos. Los alérgenos son proteínas o glicoproteínas que disponen de epítomos diferentes para unirse a las células B y a las células T y que inducen en los linfocitos T colaboradores, *helper*, una respuesta de tipo 2, Th₂.

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad alérgica mediada por IgE se distinguen dos fases, la de sensibilización y la reacción alérgica propiamente dicha en la que a su vez se diferencian la fase inmediata y la tardía. En todas ellas intervienen diversas células que segregan numerosos mediadores que ejercen diferentes acciones y que se interrelacionan y regulan entre sí.

Fase de sensibilización o respuesta primaria

Las partículas alergénicas mayores de 5 μm de \varnothing que entran en la nariz quedan atrapadas en el moco donde las sustancias antigénicas solubles se desprenden de las partículas y son absorbidas por la mucosa nasal.

Los alérgenos deben atravesar la barrera epitelial y establecer contacto con las CPA. En el tracto respiratorio la CPA más importante es la célula dendrítica, localizada debajo de epitelio. Cómo atraviesan la barrera es algo que todavía es objeto de estudio, algunos alérgenos tienen actividad proteolítica que lo facilita, pero es probable que las propiedades bioactivas que sin duda presentan los alérgenos sean responsables de esta capacidad, independiente de su unión con la IgE^{245, 246}. Los alérgenos tienen también capacidad para estimular directamente a mastocitos y basófilos provocando su degranulación y estimulando la secreción de IL-4 y de otras citocinas Th₂ en ausencia de IgE específica²⁴⁷.

La primera vez que el alérgeno entra en el organismo es captado por la CPA, que lo procesa y expresa en su membrana, junto a los antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad. Es *presentado* de esta forma al linfocito Th₀ o *virgen*, el cual, en presencia de citocinas Th₂, fundamentalmente IL-4, se diferencia a linfocito Th₂, pues el tipo de respuesta inmune, Th₁ o Th₂, que se desarrolle frente a un antígeno está condicionada por las citocinas presentes en el medio. La IL-4 está presente al haber sido liberada por el mastocito tras el contacto con el antígeno.

A continuación y siempre en presencia de IL-4, el linfocito Th₂ promueve la síntesis de IgE específica para el antígeno por parte del linfocito B. Para ello, entre el linfocito B y el T se produce una interacción que permite al linfocito B reconocer el antígeno presentado por la célula T, a través del receptor específico para el citado antígeno (RCT), presente en la membrana de la célula Th₂. Para que el linfocito B sea estimulado a sintetizar IgE es precisa una segunda señal, en este caso no específica de antígeno, que es proporcionada por la interacción entre el CD40 expresado en la membrana del linfocito B y su ligando el CD40L expresado en la membrana de la célula T. La IgE segregada al medio por el linfocito B o célula plasmática, se fijará entonces a la membrana del mastocito, del basófilo y de las CPA, mediante el receptor de alta sensibilidad Fc ϵ RI o a otros receptores como Fc ϵ RII, receptor de baja sensibilidad para la IgE o Galectina-3, expresados en la membrana de otras células, o puede también quedar libre en el suero y en otros fluidos corporales como en la secreción nasal.

Respuesta secundaria. Fase inmediata de la reacción inflamatoria alérgica²⁵⁴

Esta fase se inicia a los pocos minutos de un nuevo contacto con el alérgeno contra el cuál el sistema inmune ya dispone de IgE específica. Al entrar el antígeno en la mucosa nasal y encontrarse con el mastocito, se une a dos moléculas de IgE fijadas en la membrana mastocitaria a través de su receptor específico. Este *puenteo* provoca diversos cambios dependientes de calcio en la membrana celular que conducen a la salida al exterior de los mediadores contenidos en los gránulos del citoplasma, histamina, triptasa y otros. El efecto de la unión alérgeno-IgE provoca además la activación de la fosfolipasa A₂ en la membrana, que libera ácido araquidónico lo cual permite la síntesis *de novo* de otros mediadores *in situ*, como los leucotrienos (LT) y las prostaglandinas (PG), sobre todo PGD₂, a partir de los fosfolípidos de la membrana del mastocito. La acción

quimiotáctica de los mediadores liberados provoca la llegada de otras células al foco inflamatorio. En la submucosa se acumulan entonces eosinófilos, neutrófilos, basófilos y linfocitos que van infiltrando el epitelio donde encontramos también mastocitos. Algunas de estas células, especialmente los eosinófilos, las más abundantes, pasan a la luz y pueden detectarse en el lavado nasal y en el moco. Se produce además una hiperplasia de las glándulas seromucosas, edema intersticial y activación celular apareciendo la congestión nasal y la hidrorrea. La secreción nasal, compuesta por la secreción de las células caliciformes, las distintas glándulas y el trasudado plasmático, tiene la misión de eliminar el alérgeno de los conductos nasales.

Por tanto en la rinitis alérgica se va a producir un infiltrado inflamatorio compuesto por células localizadas en distintas zonas de la mucosa nasal, que se activan y diferencian, estando implicados procesos de quimiotaxis y migración transendotelial, existiendo liberación de mediadores por las células activadas, liberación de citocinas, quimiocinas, neuropéptidos, moléculas de adhesión y un proceso de regulación de la síntesis de IgE tanto local como sistémica. Todos estos elementos forman una compleja red, produciéndose una interrelación entre el sistema inmune, la médula ósea y el sistema nervioso que acaban provocando los síntomas específicos y la hiperreactividad inespecífica de la rinitis alérgica.

Los **mastocitos** son las principales células efectoras de esta fase, mantienen la inflamación, inducen la síntesis de la IgE, intervienen en la diferenciación de Th_0 a Th_2 y provocan el cambio al isotipo de la IgE en los B linfocitos. En el interior de los gránulos se almacenan histamina, proteasas como la triptasa, interleucinas como IL-4, IL-5, IL-8, IL-13 y el factor de necrosis tumoral alfa, $TNF-\alpha$.

Existen dos subpoblaciones mastocitarias, presentes ambas en la submucosa del aparato respiratorio, los mastocitos T (M_T) cuyos gránulos contienen triptasa y se encuentran también en la mucosa intestinal y los mastocitos TC (M_{TC}), que contienen además carboxipeptidasa, quimasa y catepsina G, presentes en la dermis, submucosa intestinal y vasos sanguíneos. La IL-5, imprescindible para la diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos, está presente únicamente en los M_T cuya población a su vez está regulada por los linfocitos T. La IL-6 se forma también en los M_T .

Tras el contacto con el antígeno, los mastocitos se dirigen hacia el epitelio por la acción del factor β transformador del crecimiento ($TGF-\beta$) producido por las células epiteliales y de las quimiocinas, como el RANTES o la eotaxina. A su vez, el $TNF-\alpha$ segregado por los mastocitos estimula la síntesis y liberación de $TNF-\beta$, produciéndose una interacción entre mastocitos y células epiteliales. Las citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, y el $TNF-\alpha$ atraen y activan a eosinófilos, basófilos y linfocitos, que participan en la respuesta tardía e inducen la síntesis de IgE a nivel local, no solo por los mecanismos ya revisados, sino porque también generan la *segunda señal* estimuladora al expresar en su membrana el ligando de CD40 (CD40L). Los mastocitos por tanto amplifican la respuesta alérgica.

La degranulación del mastocito no solo se produce por mecanismo IgE dependiente, otros estímulos como la exposición a adenosina o a un medio hipertónico también la desencadenan.

Las **células epiteliales** producen factores quimiotácticos para eosinófilos como la eotaxina y el RANTES, segregan citocinas, como el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y producen el factor de las células madre y el $TGF-\beta$, ambos factores de crecimiento y quimiotaxis para los mastocitos.

Las **células endoteliales**, tras ser activadas, participan activamente en la respuesta inflamatoria, segregando diferentes citocinas y quimiocinas. La IL-1, IL-5 y el

TNF- α aumentan la expresión de receptores de adhesión en la membrana de las células endoteliales (E-selectina, ICAM-1, VCAM-1) lo que atrae a otras células al foco inflamatorio, inicialmente neutrófilos y después de forma más selectiva basófilos y sobre todo eosinófilos.

Los **basófilos**, pasan de la sangre a los tejidos únicamente cuando se produce una reacción inflamatoria. Poseen gránulos citoplásmicos que contienen histamina. Expresan en su membrana receptores de alta y baja afinidad para la IgE (Fc ϵ RI, Fc ϵ RII) por lo que pueden activarse por mecanismo inmunológico, pero tienen también receptores de membrana para las anafilotoxinas C3a y C5a, para el PAF, para péptidos bacterianos, para la proteína principal del eosinófilo (MBP) y para diversos fármacos y citocinas, estímulos todos ellos no inmunológicos a los que son más susceptibles que los mastocitos. Aunque en la mucosa nasal normal son escasos, tras la exposición a los aeroalérgenos se pueden ver infiltrando la mucosa. Estas células aparecen en el epitelio y en la lámina propia una hora después de realizar una provocación nasal con resultado positivo.

Los **eosinófilos** en la rinitis alérgica infiltran la submucosa y el epitelio y se hallan en las secreciones. Los factores quimiotácticos que atraen a los eosinófilos son la IL-5, el RANTES y sobre todo la eotaxina, producida por las células epiteliales activadas a su vez por citocinas Th₂ (IL-4, IL-13 y TNF- α). La eotaxina, presente en la secreción nasal, se une al receptor específico CCR3 que se encuentra también en la membrana de mastocitos, basófilos, CPA, neutrófilos y linfocitos Th₂. Se cree que este mediador conduciría a los eosinófilos hacia la luz nasal para ser eliminados, sobre todo en condiciones de inhibición de la apoptosis. Los eosinófilos activados sintetizan LTC₄ y diversas citocinas como la IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 y GM-CSF que favorecen la proliferación de linfocitos Th₂ y la maduración de los mastocitos.

Una vez activado, el eosinófilo se comporta como una célula efectora final. La liberación del contenido de sus gránulos puede hacerse lentamente por exocitosis o de forma brusca en caso de citolisis. Esta última sucede durante la reacción alérgica, dando lugar a grandes cantidades de proteínas citotóxicas como la proteína básica principal (MBP), la peroxidasa del eosinófilo (EPO), la neurotoxina derivada del eosinófilo (END) o la **proteína catiónica de eosinófilo** (ECP), exclusiva de esta célula, por lo que su presencia indica la participación del eosinófilo en la reacción inflamatoria estudiada; su concentración en un fluido dado se considera una medida objetiva del estado de inflamación dependiente del eosinófilo^{248,249}. Es una potente molécula citotóxica cuyo probable mecanismo de acción es abrir poros en la pared de la célula, lo que conduce a su muerte por lisis osmótica. Posee otras acciones como la inducción de liberación de histamina y triptasa por los basófilos, la inhibición de la proliferación de linfocitos T o la interferencia en la síntesis de inmunoglobinas por los linfocitos B que apoyan el efecto inmunomodulador del eosinófilo. Tanto las proteasas como los radicales libres del oxígeno, producidos también por los eosinófilos, provocan lesiones, descamación e hiperreactividad en el epitelio.

Los **neutrófilos** atraviesan el endotelio vascular por la acción quimiotáctica de la histamina del mastocito y del TNF- α segregado por el macrófago. Para atravesar el endotelio se sirven del ligando de la E-selectina, molécula de adhesión presente en sus gránulos. La participación en los procesos alérgicos ha sido estudiada por el grupo español de Monteseirín y col.²⁵⁰ que creen que ejercería una función reguladora sobre el eosinófilo en las reacciones alérgicas, mediante la secreción de diversas sustancias; así la IL-8, factor quimiotáctico para el eosinófilo, los atrae al foco, la elastasa provoca su degranulación y la lactoferrina induce en el eosinófilo la producción de superóxido, la liberación de EDN y la síntesis de leucotrienos. Los neutrófilos poseen en su membrana los tres tipos receptores para la IgE: Fc ϵ RI, Fc ϵ RII, y galectina 3 que tras unirse al

alérgeno producen la activación del neutrófilo. Segregan también una sustancia semejante a la proteína catiónica del eosinófilo y la mieloperoxidasa.

La función de los **linfocitos** es controlar y regular la respuesta inmunológica para lo cual disponen de la expresión de numerosos marcadores en su superficie y segregan diferentes linfocinas. Los linfocitos T se dividen en T cooperadores (CD4), T supresores (CD8) y T reguladores, Th_3 , que inhiben la respuesta alérgica. Los T cooperadores o T *helper* se subdividen en dos grupos, los Th_1 que segregan IFN- γ e IL-2 y los Th_2 cuyas linfocinas características son IL-5, IL-4 e IL-13; la primera es un factor de supervivencia y de activación de los eosinófilos y las dos últimas son fundamentales en la regulación de la secreción de IgE. En pacientes con rinitis alérgica persistente se ha visto aumento de los linfocitos T CD4, de linfocitos B activados (CD23) y de citocinas Th_2 , mientras que la respuesta Th_1 puede encontrarse inhibida o presente, desencadenada por mastocitos y eosinófilos mientras que los linfocitos T_3 segregan menor cantidad de IL-10 y TGF- β ²⁵¹.

Respuesta secundaria. Fase tardía de la reacción inflamatoria alérgica

No se produce en todos los casos. Según la bibliografía consultada la frecuencia oscila entre el 3% y el 75% de los pacientes con rinitis alérgica. Se inicia, según los distintos autores, entre 2 y 3,5 horas hasta 12 horas después del contacto con el alérgeno y depende de la cantidad de mediadores liberados por eosinófilos y mastocitos en la fase inmediata más que de la cantidad de alérgeno²⁵². En contraste con la fase anterior es un fenómeno principalmente celular que conduce a mantener el edema y a cronificar el estado inflamatorio, siendo la obstrucción el síntoma principal. Además del eosinófilo que tiene también un papel importante en la respuesta tardía y en la inflamación crónica, intervienen células mononucleares, neutrófilos y basófilos²⁵³. El número de eosinófilos aumenta hasta 17 veces a las 8 horas de la realización de una provocación nasal; en menor grado aumentan los neutrófilos y los basófilos y a las 24 horas la cifra de eosinófilos es la única que permanece aumentada con respecto al valor basal²⁵⁴. Esta fase se ha comprobado tanto en las pruebas cutáneas como en las provocaciones nasal y bronquial.

Mediadores de la inflamación alérgica

Los mediadores sintetizados por diferentes células son vertidos al medio extracelular, donde actúan sobre las terminaciones nerviosas, los vasos sanguíneos y las glándulas de la mucosa nasal, ocasionando las manifestaciones clínicas de la rinitis: estornudos, prurito, rinorrea y obstrucción nasal²⁵⁵. Cada vez existen más evidencias de la interrelación del sistema nervioso y el sistema inmune cuyo intercambio de información se facilita por la liberación de neuromediadores y citocinas y por la expresión recíproca y compartida de receptores para los mismos.

La histamina puede producir todos los síntomas y, a su vez, hay síntomas que son producidos por diferentes mediadores y por diversos mecanismos. La obstrucción nasal depende de la vasodilatación, la exudación de plasma y el edema. La vasodilatación a su vez se debe a la acción directa de la histamina, a la PGD₂, LTC₄, LTD₄, LTE₄ y las quininas, sobre los vasos sanguíneos a través de receptores específicos. Estos mismos mediadores estimulan también la liberación de neuropéptidos por las fibras nerviosas sensitivas, las cuales actuarán directamente sobre los vasos o bien por un reflejo axónico estimularán el sistema parasimpático o inhibirán el tono simpático.

Tras la provocación nasal con alérgeno histamina, triptasa y leucotrienos aumentan en el lavado nasal, siendo máxima al cabo de uno, cinco y diez minutos respectivamente. Clínicamente los estornudos y el picor aparecen en pocos segundos y la rinorrea y la obstrucción unos minutos después.

La **histamina**, ejerce su acción en la mucosa nasal a través, principalmente, de los receptores H_1 . Los estornudos y el prurito dependen de su acción sobre las terminaciones sensitivas. Tanto por acción directa sobre las glándulas como a través de un mecanismo reflejo indirecto, provoca vasodilatación, extravasación de plasma y aumento de la secreción glandular. El hecho de que los antihistamínicos H_1 no bloqueen por completo la obstrucción nasal hace creer que el receptor H_3 presente en las terminaciones nerviosas esté también implicado. Su rápida metabolización tras la salida al medio extracelular hace difícil su monitorización.

La **triptasa** se incorpora unos minutos más tarde que la histamina al medio extracelular, activa las células epiteliales e induce la degranulación de mastocitos y eosinófilos. También degrada algunos neuropéptidos como el VIP y el CGRP. La medida de la concentración de triptasa²⁵⁶ se utiliza como marcador de activación del mastocito, ya que únicamente está contenida en ellos y en mucha menor cantidad en los basófilos. En la secreción nasal aumenta tanto en caso de rinitis alérgica por exposición natural al alérgeno como tras una provocación positiva con el mismo²⁵⁷, alcanzando su concentración máxima entre los 15 y los 30 minutos después de la exposición²⁵⁸.

Los **metabolitos del ácido araquidónico** son sintetizados por diferentes células y ejercen su acción sobre los receptores específicos de células endoteliales e inflamatorias dando lugar a vasodilatación y extravasación de plasma, lo que provoca obstrucción nasal. La PGD_2 , es el principal mediador generado por la vía de la ciclooxigenasa, se sintetiza tras la activación inmunológica de los mastocitos. Se produce entre 5 y 30 min después de la activación mastocitaria y es metabolizado rápidamente. Es quimiotáctica para los neutrófilos. El leucotrieno LTC_4 es un mediador lipídico producido por la vía de la lipooxigenasa en la membrana de mastocitos, basófilos, eosinófilos y otras células. Se metaboliza a LTD_4 , siendo ambos vasodilatadores. El LTB_4 es un potente factor quimiotáctico.

Otros compuestos formados durante la degranulación son la bradiquinina, generada por la triptasa y el PAF.

En los sujetos con rinitis alérgica se produce un aumento de **neuropéptidos** en mucosa y lavado nasal tanto tras la exposición natural como tras la provocación²⁵⁹. Tras desencadenarse la rinitis alérgica los mediadores mastocitarios estimulan las terminaciones nerviosas sensitivas, produciéndose la liberación de SP, CGRP y NKA que a su vez provocan degranulación del mastocito, estimulación de los linfocitos, activación de las células ciliadas, aumento de secreción glandular y vasodilatación. La sustancia P provoca además, por reflejo axónico un estímulo parasimpático y liberación del VIP.

La histamina y distintas citocinas liberadas durante el proceso inflamatorio actúan sobre el endotelio vascular y provocan la salida de proteínas plasmáticas a la submucosa. El estudio del lavado nasal permite conocer si estas proteínas están presentes, confirmando el aumento de permeabilidad endotelial. Se han utilizado principalmente las determinaciones de α_2 -macroglobulina y de albúmina^{260, 261}. La **albúmina**, principal proteína plasmática, es un marcador del aumento de permeabilidad vascular²⁶², su peso molecular es de 66 kD y entre sus funciones destacan el transporte y fijación de diversas sustancias y el mantenimiento de la presión osmótica coloidal. Tras comprobarse en procesos inflamatorios nasales el paso de grandes moléculas como la α_2 macroglobulina, de 725 kD, a través de la microcirculación de la mucosa nasal, cabe pensar que otras proteínas de menor tamaño como bradiquinina, péptidos de la fibrinólisis, factores del complemento, citocinas, factores de crecimiento, el fibrinógeno y la fibronectina puedan también traspasar el endotelio e intervenir en el proceso inflamatorio ya iniciado. El aumento de la permeabilidad vascular se considera una respuesta bastante específica de la inflamación en el tejido correspondiente que puede ser originada por agentes

ocupacionales, virus, alérgenos, y algunos mediadores seleccionados, sin embargo no se produce por la metacolina ni tampoco por agentes neuronales como la capsaicina o la nicotina¹⁸⁴.

La **mieloperoxidasa (MPO) del neutrófilo**, es una enzima localizada en los gránulos azurófilos que se libera tras la activación leucocitaria y que permite la conversión del peróxido de hidrógeno en ácido hipocloroso, agente oxidante que interviene en la inflamación y que en caso de disregulación contribuye a la destrucción tisular en diversas enfermedades. La determinación de MPO en lavado nasal se ha utilizado en la investigación de la rinitis ocupacional²⁶³ y en la inflamación existente en la rinitis crónica²⁶⁴. Recientemente se ha demostrado que el neutrófilo es capaz de segregar MPO en el contexto de una reacción de hipersensibilidad de tipo I²⁶⁵. La determinación de MPO se considera un buen marcador de la activación del neutrófilo²⁴².

En resumen, la infiltración eosinófila es característica de la inflamación alérgica y la activación de los mastocitos es fundamental en la expresión clínica de la enfermedad²⁴¹. La llegada de eosinófilos al tejido afecto es consecuencia de la liberación en el medio de citocinas Th₂, en contraste con el predominio de neutrófilos. Estas citocinas son segregadas por mastocitos y linfocitos T activados de la mucosa nasal. El ambiente Th₂ es responsable del aumento de secreción de las moléculas de adhesión endotelial por los leucocitos, de la activación de las células epiteliales y de la migración de células hacia la luz nasal. Los mediadores liberados a partir de mastocitos, eosinófilos y basófilos activados, provocan la expresión sintomática, al actuar sobre los nervios sensitivos, los componentes glandulares y los vasos nasales. Se produce un sistema de retroalimentación que perpetúa el proceso.

La rinorrea se debe a la histamina y otros mediadores que actúan directamente estimulando las terminaciones vegetativas y mediante un mecanismo reflejo inducen irritación de las terminaciones sensitivas; la función de la rinorrea es eliminar el alérgeno de los conductos nasales. El cosquilleo y los estornudos se deben a la estimulación de las terminaciones trigéminas, que poseen receptores para la histamina. La obstrucción nasal, que puede llegar a ser completa, depende del engrosamiento de los vasos de la submucosa que provoca tumefacción. La congestión nasal de la rinitis alérgica depende también de los efectos locales y reflejos de los mediadores del mastocito. La histamina aplicada en la mucosa provoca picor e inicia la actividad refleja de los nervios parasimpáticos lo que conduce al aumento de la secreción glandular y vasodilatación. Otros mediadores como las prostaglandinas y las quininas tienen también acción vasodilatadora. La histamina provoca aumento de la permeabilidad vascular y facilita la trasudación desde los capilares fenestrados hacia el epitelio, lo que contribuye a la secreción nasal.

Diagnóstico de la rinitis alérgica

El estudio de la RA se inicia con una completa **anamnesis** mediante la recogida de los síntomas cardinales ya citados, duración, frecuencia (episódica, diaria, estacional o perenne) y circunstancias de aparición, relación horaria, estacional, geográfica o ambiental y con el tiempo atmosférico¹⁹¹. Se requerirá información acerca de contacto con animales, sustancias irritantes, humo de tabaco y agentes relacionados con la actividad laboral. Se debe interrogar sobre posibles molestias concomitantes, conjuntivales y bronquiales así como sobre la repercusión en la calidad de vida²²¹. Se preguntará acerca de la edad de aparición, cambios en la mujer en relación con embarazos o climaterio. Se tendrá en cuenta la clasificación de la rinitis alérgica según la guía ARIA (tabla 7) para intentar encuadrar la rinitis alérgica en el grupo correspondiente.

La obstrucción nasal, presente en casi todos los casos de rinitis se puede valorar de forma subjetiva mediante cuestionarios y de forma objetiva mediante diferentes técnicas como la medida de la resistencia nasal.

Los antecedentes patológicos son importantes, tanto por la participación de la nariz en enfermedades sistémicas, como por la medicación que pueda influir en la aparición de síntomas nasales y por la posibilidad de interacciones a la hora de indicar el tratamiento. En el caso de la rinitis alérgica debe preguntarse si existen otros tipos de alergia. Igualmente resulta inexcusable preguntar sobre anteriores actuaciones quirúrgicas en el territorio ORL, especialmente en el área nasal.

Son frecuentes los antecedentes familiares de alergia y asma.

En la **exploración física** pueden aparecer estigmas alérgicos como el pliegue transversal en la pirámide nasal del saludo alérgico o las ojeras en párpados inferiores, donde puede aparecer también un doble pliegue. La **rinoscopia** permite comprobar la textura y aspecto de la mucosa nasal, que en la RA aparece pálida y edematosa, la permeabilidad de la fosa nasal y la afectación uni o bilateral, así como la cantidad y calidad de la secreción, tanto anterior como posterior. En la rinitis alérgica es frecuente la hipertofia mucosa del cornete inferior. Se buscarán polipos nasales, especialmente en el techo de las fosas nasales, y en caso de duda será obligado realizar una endoscopia nasal o una tomografía computarizada. Para completar la exploración ORL se debe visualizar el tímpano y la orofaringe. Teniendo en cuenta las comorbilidades de la RA, se revisará la conjuntiva, se realizará una auscultación pulmonar sistemática y se describirán las características de la piel, buscando signos de dermatitis atópica, sobre todo en los niños.

En cuanto a las **exploraciones complementarias**, debe hacerse una espirometría basal para comprobar la función pulmonar, pruebas alérgicas *in vivo*, pruebas cutáneas y ocasionalmente la provocación nasal, e *in vitro*, midiendo los anticuerpos IgE específicos en suero. De esta forma se intenta llegar al diagnóstico etiológico.

Se utiliza una batería que incluye extractos de los aeroalérgenos más importantes: ácaros, hongos, epitelios y los pólenes más comunes en la zona geográfica de la que se trate. Las **pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata**²⁶⁶ detectan la presencia de IgE específica unida a los mastocitos de la piel de forma rápida y fiable e informan de los alérgenos a los que está sensibilizado el paciente. Actualmente se usan las pruebas *intraepidérmicas*, antes denominadas *prick test*. Cuando se pone en contacto el extracto alérgico con los mastocitos cutáneos de un paciente sensibilizado al alérgeno, mediante la punción realizada con una lanceta, se desencadena en 10-15 minutos la triple respuesta de Lewis, la histamina y otros mediadores inflamatorios salen del mastocito al medio extracelular provocando vasodilatación y extravasación de plasma, responsables de la pápula, se produce enrojecimiento peripapular por reflejo axónico y prurito debido a irritación de las terminaciones nerviosas sensitivas. Puede producirse una respuesta tardía 2 o 3 horas después que persiste 12-24 horas, caracterizada por un infiltrado difuso rodeado de eritema.

Para investigar la etiología y la patofisiología de la rinitis se dispone de una prueba también validada y estandarizada, la **provocación nasal** (PN), que consiste en reproducir de modo controlado la respuesta de la mucosa nasal ante la exposición a diversos agentes que provocan los síntomas característicos de la enfermedad^{267,268}. La PN se denomina inespecífica cuando se realiza con agentes irritantes, histamina o metacolina y específica cuando se hace con alérgenos.

La PN no es una prueba rutinaria. Entre sus principales indicaciones se encuentra la investigación de posibles agentes etiológicos de la rinitis alérgica, el estudio de la rinitis ocupacional y en la práctica clínica cuando hay discrepancias entre la anamnesis y el

resultado de las pruebas cutáneas o en determinados casos de polisensibilización; también es muy útil en la evaluación de la terapia de la rinitis. Permite la valoración de los síntomas clínicos desencadenados por el agente, de la resistencia nasal y, a través de la recogida de la secreción, el estudio de la posible respuesta inflamatoria, pudiendo determinar diferentes mediadores con el fin de conocer el mecanismo que ha llevado a la respuesta nasal observada. También es posible el estudio de las células implicadas a partir de la toma de las muestras adecuadas. Se ha demostrado que la PN con alérgeno induce el paso rápido de albúmina desde el territorio vascular a la luz nasal y cambios en las células presentes en la mucosa y secreción nasales²⁶⁹.

En el 40-50% de los casos puede haber una reacción tardía caracterizada principalmente por obstrucción nasal y en la que el estudio histológico revela predominio de eosinófilos. La respuesta tardía es tanto más probable cuanto mayor sea el número de eosinófilos en la respuesta inmediata.

Hoy día se considera la **rinomanometría anterior activa** (RAA) como el método más adecuado para monitorizar la respuesta clínica a la provocación nasal²⁷⁰. Permite medir el flujo nasal y la resistencia que la nariz ofrece al paso del aire, aportando un dato objetivo sobre la obstrucción de las fosas nasales. El organismo denominado *The International Committee on Objective Assessment of Nasal Airway* recomienda la utilización de mascarilla frente al uso de olivas nasales. Debido al ciclo nasal se debe medir la resistencia total. La prueba debe llevarse a cabo tras un periodo de reposo ya que el ejercicio se acompaña de un aumento del tono simpático que reduce la resistencia nasal.

El **lavado nasal** consiste en la introducción de suero fisiológico en la fosa nasal y su recogida tras un tiempo de contacto con la mucosa. Es un procedimiento sencillo, rápido y bien tolerado por el paciente que puede proporcionar información sobre las células presentes en la luz nasal, su activación mediante el estudio de los mediadores y la extravasación de proteínas plasmáticas²⁷¹, que nos informa de la permeabilidad endotelial. Estos fenómenos tienen lugar tanto en la rinitis por exposición natural como en la respuesta a la PN²⁷². Si se realiza antes y después de la prueba de provocación se pueden averiguar los cambios producidos en los parámetros estudiados.

El **estudio citológico** de la mucosa nasal resulta útil para comprobar las células que intervienen en la rinitis. No es tampoco una prueba rutinaria pues la información que aporta puede ser inespecífica y consume mucho tiempo. Se utiliza en patología ocupacional, en investigación y en algunos casos clínicos de tórpida evolución.

Aunque el *patrón oro*, en el estudio de la respuesta celular a la inflamación, es la biopsia, su práctica está limitada por la necesidad de la intervención de especialistas ORL y por la imposibilidad de repetirla en cortos intervalos de tiempo además de las molestias que ocasiona al paciente. El estudio de la población celular presente en la superficie de la mucosa puede realizarse mediante cepillado o mediante lavado nasal²⁷³, la primera técnica es algo más incómoda para el sujeto aunque proporciona recuentos celulares más altos y es de fácil manejo, mientras que la segunda tiene menos inconvenientes para el paciente y posibilita el estudio de mediadores solubles de la inflamación^{274,275}. En los últimos años se ha desarrollado el método de la citología líquida frente a la preparación convencional del frotis en el estudio del epitelio respiratorio y otros tejidos. Las preparaciones que se obtienen con este método ofrecen una visualización más clara de las células y disminuyen la contaminación por moco o sangre²⁷⁶. Las células que aparecen con mayor frecuencia en la rinitis alérgica son los eosinófilos, considerándose eosinofilia nasal si representan el 5-25% de las células observadas según distintos autores²⁷⁷.

En cuanto a los estudios in vitro, se puede determinar en suero la IgE total, poco predictiva, y la IgE específica a los alérgenos de interés cuando las pruebas cutáneas no

puedan realizarse, siendo su significado el mismo de las pruebas cutáneas^{278,279}. Con fines de investigación pueden medirse en el lavado nasal estas mismas sustancias, lo que confirmaría el mecanismo de hipersensibilidad tipo I. También pueden determinarse otras sustancias cuya presencia podría explicar la fisiopatología de la respuesta de la mucosa nasal a la prueba de provocación²⁸⁰. En el presente estudio se determinan la ECP²⁸¹, triptasa^{282, 283} y MPO²⁸⁴ como marcadores de activación de eosinófilos, mastocitos y neutrófilos. La determinación de albúmina y otras proteínas plasmáticas confirman el aumento de la permeabilidad vascular, aunque éste es un suceso común con otros mecanismos que conducen al edema mucoso.

En la investigación de las enfermedades nasales se emplean diferentes métodos para confirmar en unos casos la etiología, en otros el mecanismo fisiopatológico.

Existen otras técnicas diagnósticas nasales que podrían resultar útiles para realizar el diagnóstico diferencial que escapan al propósito de este trabajo.

1.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Después de algunos años de práctica clínica resulta evidente la importancia de la rinitis crónica como enfermedad, tanto por el número de personas a las que afecta como por la repercusión que tiene en la calidad de vida de los individuos afectados. Ciertamente no se trata de una patología con riesgo vital ni es, en la mayoría de los casos, una enfermedad grave, pero sí provoca síntomas molestos, a veces muy intensos, que dan lugar a importantes inconvenientes en la vida diaria, como la pérdida del sentido del gusto y del olfato o la ausencia de un sueño reparador, sin olvidar las dificultades que pueden ocasionar situaciones como una voz nasal difícilmente comprensible, los estornudos repetidos o la continua necesidad de limpiarse la nariz en actividades laborales realizadas cara al público o en sectores como el alimentario o la conducción de vehículos. Por otra parte, el tratamiento, salvo cuando se debe a causas conocidas que pueden evitarse, resulta en general algo decepcionante.

Junto a las observaciones anteriores y teniendo en cuenta, tanto la alta prevalencia del tabaquismo como la falta de estudios concluyentes acerca de la acción del tabaco sobre la mucosa nasal, atribuida generalmente a un efecto meramente irritativo, se fue incubando la idea de realizar este estudio para intentar averiguar si las personas fumadoras presentan, con mayor frecuencia, rinitis crónica de causa desconocida y de qué forma el tabaco podría intervenir en la patogenia de la rinitis crónica. Para ello, se ha intentado una aproximación al conocimiento de si el hecho de fumar, tanto de forma activa como de forma pasiva, pudiera ser un factor que determine una respuesta inflamatoria crónica de la mucosa nasal y, en ese caso, explorar alguna de las vías por las que pudiera desencadenarse el proceso inflamatorio, como la hipersensibilidad dependiente de IgE. Parece de interés conocer si el tabaco se puede comportar como un alérgeno respiratorio capaz de provocar rinitis, lo cual permitiría diagnosticar a un subgrupo de pacientes con rinitis crónica idiopática, descubriendo la causa de su enfermedad. Este conocimiento podría contribuir a mejorar la salud de la población y a mejorar el diagnóstico y la prevención de la rinitis al detectar una causa evitable de la misma. Además, se podría argumentar una razón añadida a las ya conocidas para que, algunos fumadores se sientan motivados para intentar abandonar el hábito.

En la literatura revisada únicamente se han encontrado dos artículos en los que se estudia la acción del extracto de tabaco específicamente sobre la mucosa nasal, ambos relacionados con patología laboral en fábricas de tabaco. El primero es el caso clínico de una trabajadora que desarrolló rinitis y asma ocupacional¹⁷¹ y el trabajo más reciente de Chloros y col.¹⁰⁹ que estudian el efecto del polvo del tabaco sobre el aparato respiratorio de la población de una fábrica tabaquera. No se han encontrado referencias utilizando

esta metodología en población no trabajadora del tabaco ni en pacientes con rinitis crónica, aunque son varios grupos los que han estudiado el efecto del humo de tabaco en la mucosa nasal^{121,165}.

Podría resultar de importancia la inhalación de componentes volátiles del tabaco, que se liberan de los cigarrillos no quemados con los que el fumador tiene contacto continuo al transportarlos y manejarlos. Esto podría afectar hipotéticamente, sobre todo en los domicilios, a otras personas no fumadoras, mediante la inhalación de partículas que permanecieran en el aire cuando el fumador manipula el tabaco. Por otra parte se ha comprobado que en el humo del tabaco se mantienen sustancias presentes en la hoja, como la *p-glicoproteína*, por lo que se podría considerar que las mismas fueran inhaladas tanto por el fumador como por las personas que conviven con él. Teniendo en cuenta que cualquier proteína es capaz de desencadenar una sensibilización mediada por IgE, cabe preguntarse si el tabaco podría ser origen de compuestos alergénicos y si la alergia a esos compuestos podría ser la causa de la rinitis crónica de algunos pacientes.

Tras la revisión de la literatura parece indiscutible la acción de los diferentes componentes del tabaco sobre el sistema inmune. Al tratarse de un elemento extraño puede actuar poniendo en marcha mecanismos para su neutralización o modificando alguno de los elementos del propio sistema inmune. También puede comportarse como un alérgeno, induciendo la síntesis de anticuerpos cuya relevancia clínica permanece sin aclarar. Los mecanismos de interacción con el sistema inmune son conocidos únicamente en parte y parece interesante profundizar en ellos.

En este trabajo se pretende estudiar si la exposición al tabaco es una de las causas de rinitis idiopática y si el mecanismo fisiopatológico pudiera corresponder a una inflamación de origen alérgico, intentando averiguar qué células podrían estar implicadas en el mismo.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La exposición al extracto de tabaco provoca inflamación en la mucosa nasal.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Principal

Comprobar si el extracto de tabaco provoca inflamación en la mucosa nasal.

2.2.2. Secundarios

1. Determinar si la respuesta nasal al extracto de tabaco es diferente en sujetos con o sin rinitis crónica.
2. Comprobar si la respuesta nasal al extracto de tabaco varía en función del hábito tabáquico y de la presencia de rinitis alérgica por sensibilización a polen.
3. Estudiar la relación entre la presencia de síntomas ante el humo del tabaco ambiental y la respuesta de la mucosa nasal al extracto de tabaco.
4. Valorar si la determinación de albúmina en el lavado nasal resulta un método útil en la evaluación de la inflamación de la mucosa nasal producida por el extracto de tabaco.
5. Analizar el posible mecanismo alérgico dependiente de IgE en el desarrollo de inflamación nasal debida al extracto de tabaco.
6. Averiguar si existe participación del eosinófilo, del mastocito y del neutrófilo en la respuesta inflamatoria inmediata de la mucosa nasal provocada por la exposición a extracto de tabaco.
7. Evaluar el comportamiento de los marcadores según los distintos grupos estudiados
8. Estudiar las células presentes en la secreción nasal tras la exposición al extracto de tabaco.

3. POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN

3.1.1. Diseño del estudio

Estudio descriptivo transversal.

3.1.2. Población

La población diana es la población que sufre rinitis crónica idiopática en la Comunidad de Madrid.

La población accesible es aquella que acudió al Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla", de Madrid, durante el periodo de estudio, que se extendió de septiembre de 2007 a junio de 2009. En dicho periodo la población protegida por el hospital era de 100.000 habitantes pertenecientes al área sanitaria 11 del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) y de 24.000 personas adscritas al Instituto Social de la Fuerzas Armadas (ISFAS).

Los individuos estudiados procedían de: las consultas externas del centro, del servicio de Medicina Laboral del hospital, donde acuden los trabajadores de nueva contratación y los ya contratados para los reconocimientos periódicos y del alumnado de la Licenciatura de Medicina y de la Diplomatura de Enfermería de la Facultad de Medicina de la Universidad San Pablo CEU que cursaba sus estudios en el Centro durante el periodo de recogida de datos.

Se colocó una nota informativa en distintos lugares del hospital para facilitar el reclutamiento (Anexo 1).

3.1.3. Selección de pacientes

Criterios de inclusión

- En el grupo de rinitis crónica idiopática (RCI) se incluyeron aquellos participantes que referían síntomas compatibles con esta enfermedad tras cumplimentar un cuestionario *ad hoc* (Anexo 3).
- En el grupo control se incluyeron los participantes sin rinitis aguda y sin antecedentes de rinitis crónica de ninguna etiología.
- En los dos grupos se aceptaron fumadores y no fumadores.
- Los voluntarios con rinitis alérgica, debida a un alérgeno estacional, fueron estudiados durante el periodo libre de síntomas, existiendo un intervalo mínimo de un mes entre el principio y el final de la estación polínica y el momento del estudio. Se incluyeron en el grupo control cuando permanecían asintomáticos el resto del año o en el grupo de rinitis cuando cumplían los criterios citados anteriormente.
- En ambos grupos se aceptaron individuos con edades de 18 a 70 años sin discriminación de sexo.
- Firma del consentimiento informado: Los participantes fueron informados de la naturaleza del estudio y de las molestias que les podría ocasionar el mismo. Posteriormente, aquellos que cumplían los criterios de inclusión y que estuvieron de acuerdo, firmaron un consentimiento permitiendo la utilización de sus datos (Anexo 2). Tanto el Consentimiento Informado como el proyecto del estudio fueron presentados para su aprobación ante la Subcomisión de Investigación del centro, que los autorizó con fecha 10 de mayo de 2007.

Criterios de exclusión

- Rinitis alérgica por alérgeno perenne.
- Rinitis alérgica por alérgeno estacional con síntomas en el momento de la selección, y desde un mes antes hasta un mes después de la estación²⁸⁵.
- Rinitis infecciosa aguda o crónica, rinitis eosinofílica no alérgica (NARES), rinitis atrófica, ocupacional, hormonal o inducida por drogas.
- Enfermedades sistémicas con repercusión nasal:
 - Infecciosas: mycobacteriosis, sinusitis fúngica invasiva, sífilis.
 - Inmunodeficiencias: primarias y secundarias.
 - Enfermedades autoinmunes: vasculitis (granulomatosis de Wegener, síndrome de Churge-Strauss, poliarteritis nodosa), policondritis recidivante, crioglobulinemia, síndrome de Sjögren, esclerodermia.
 - Sarcoidosis.
 - Amiloidosis.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal.
 - Hipotiroidismo.
- Poliposis nasosinusal.
- Perforación del septo nasal.
- Obstrucción completa de una o ambas fosas nasales.
- Tratamiento con medicación susceptible de provocar obstrucción nasal y que no pudiera ser retirada: antidepresivos, antihipertensivos, anticoncepción hormonal.
- Antecedentes de cirugía nasal en los tres meses anteriores.
- Neutrofilia, definida como el aumento en el número absoluto de neutrófilos circulantes por encima de dos desviaciones estándar del valor medio en individuos normales, que corresponde a cifras superiores a $7.500/\text{mm}^3$.
- Eosinofilia, definida como el aumento en el número absoluto de eosinófilos circulantes por encima de $500 \text{ eosinófilos}/\text{mm}^3$.
- Abandono del tabaco entre los 2 y 12 meses antes del estudio.
- Embarazo.

3.1.4. Muestreo

Los participantes se seleccionaron por muestreo consecutivo no probabilístico.

3.1.5. Tamaño muestral

Al no encontrarse en la bibliografía revisada, trabajos en los que se estudiara la rinitis crónica idiopática mediante provocación nasal con extracto de tabaco, se decidió realizar el estudio con una muestra elevada de 40 individuos con rinitis crónica idiopática y un grupo control de 40 voluntarios sanos, sin rinitis.

3.1.6. Variables***Variables independientes*****1) Rinitis crónica idiopática (RCI).**

Presencia de rinorrea, estornudos y/o obstrucción nasal durante más de una hora al día la mayor parte de los días, desde al menos un año antes de la inclusión en el

estudio, una vez excluidos los tipos de rinitis especificados en los criterios de exclusión. Define criterios de inclusión. Dicotómica.

2) Relación con el tabaco.

En el presente estudio se han considerado como **fumadores** tanto a los individuos que fumaban en el momento del estudio como a los fumadores pasivos y a aquellos que habían dejado de fumar hasta un mes antes de iniciarse el estudio. Se reconocieron como fumadores pasivos aquellas personas que permanecían en contacto con el humo del tabaco al menos 8 horas diarias, al menos 5 días por semana durante al menos 1 año. Como **no fumadores** fueron considerados los participantes que no habían fumado nunca y los exfumadores que habían abandonado el hábito al menos 1 año antes del estudio. Variable dicotómica.

3) Rinitis alérgica por sensibilización a pólenes (RAP).

Definida por la presencia de pruebas cutáneas positivas para alguno de los pólenes incluidos en la batería de alérgenos probados y antecedentes clínicos de rinitis durante la estación polínica correspondiente. Dicotómica.

4) Síntomas en presencia del humo ambiental de tabaco (SHAT).

Definidos como los síntomas nasales, faríngeos, laríngeos o bronquiales referidos por los participantes al respirar aire con humo ambiental de tabaco (HAT). Cualitativa.

Variables dependientes

1) Grado de rinitis crónica idiopática.

La intensidad de la RCI se midió con una escala de puntuación de 0 a 12, resultando 3 grupos, rinitis **leve** con una puntuación de 1 a 4, **moderada**, de 5 a 8, y **grave** de 9 a 12. Ordinal.

2) Alteración de la calidad de vida provocada por la rinitis.

Se midió con el cuestionario RQLQ (Rhinitis Quality of Life Questionnaire)²³³. Cuantitativa continua.

3) Índice tabáquico (IT).

Evalúa el consumo de tabaco en paquetes/año, en los fumadores activos. Se obtiene aplicando la fórmula siguiente:

$$IT = \frac{\text{Número cigarrillos fumados al día} \times \text{Número de años fumando}}{20},$$

siendo 20 el número de cigarrillos contenidos en un paquete. Cuantitativa continua.

4) Grado de tabaquismo.

Variable generada a partir de la anterior. Ordinal.

- Tabaquismo leve: IT de hasta 5 paquetes/año
- Tabaquismo moderado: IT entre 6 y 15 paquetes/año
- Tabaquismo intenso: IT superior a 16 paquetes/año

5) Pruebas cutáneas intraepidérmicas con extracto de pólenes y látex.

Se probaron extractos de polen de *Olea hispanica*, *Cupressus arizónica*, *Cynodon dactylon*, *Lolium perenne*, *Phragmites communis*, *Secale cereale* y *Artemisia vulgaris*, y extracto de látex. Para analizar los resultados se agruparon en polen de *Olea europea*,

Platanus hispanica, *Cupressus arizónica*, gramíneas, *Artemisia vulgaris* y látex. Se valoraron calculando la media del diametro mayor y menor. El resultado positivo indica sensibilización a la sustancia testada. Variables cuantitativas continuas a partir de la cual se generan variables dicotómicas.

6) Prueba cutánea intraepidérmica con extracto de tabaco.

El resultado positivo indica sensibilización a tabaco. Cuantitativa continua a partir de la cual se genera una variable dicotómica.

7) Determinación de IgE a tabaco en suero.

Como la anterior traduce sensibilización a tabaco. Cuantitativa continua a partir de la cual se genera una variable dicotómica.

8) Provocación nasal con extracto de tabaco.

Su positividad traduce inflamación de la mucosa nasal debida al extracto de tabaco. Valorada mediante rinomanometría anterior activa, se considera positiva cuando el aumento de la resistencia nasal es del 100% con respecto al valor basal. Dicotómica.

9) Variables referidas a la concentración de diversos factores solubles en el lavado nasal.

- Concentración de albúmina anterior a la prueba de provocación nasa con extracto de tabaco (PNET)
- Concentración de albúmina posterior a la PNET
- Concentración de IgE total anterior a la PNET
- Concentración de IgE total posterior a la PNET
- Concentración de IgE a hoja de tabaco anterior a la PNET
- Concentración de IgE a hoja de tabaco posterior a la PNET
- Concentración de proteína catiónica del eosinófilo (ECP) anterior a la PNET
- Concentración de ECP posterior a la PNET
- Concentración de triptasa anterior a la PNET
- Concentración de triptasa posterior a la PNET
- Concentración de mieloperoxidasa (MPO) del neutrófilo anterior a la PNET
- Concentración de MPO del neutrófilo posterior a la PNET.

Estas variables son cuantitativas continuas.

A partir de las variables anteriores se obtuvieron las siguientes variables generadas:

- Porcentaje de la diferencia entre la concentración de albúmina obtenida en el lavado nasal realizado tras la provocación (LNP) y la obtenida en el lavado nasal anterior a la misma (LNB). Para su cálculo se halló la diferencia entre ambas concentraciones, se dividió por el valor obtenido en el lavado basal y se multiplicó por cien:

$$\% \text{ dif [alb]} = \frac{[\text{albúmina en LNP}] - [\text{albúmina en LNB}]}{[\text{albúmina en LNB}]} \times 100$$

Posteriormente se dicotomizó la variable considerando como valor positivo cualquier incremento y como valor negativo el hallazgo de diferencia cero o de decremento. El carácter positivo indica paso de albúmina desde los vasos a la mucosa nasal debido a un aumento de la permeabilidad del endotelio. Dicotómica.

- Porcentaje de la diferencia entre la concentración de IgE total en el lavado nasal posterior y en el lavado nasal previo a la prueba de provocación: se realizó el mismo cálculo y se dicotomizó la variable considerando igualmente como valor positivo cualquier incremento y como valor negativo el hallazgo de una diferencia de cero o de un decremento en la concentración del mediador. El carácter positivo confirma que tras la exposición de la mucosa al extracto de tabaco se desencadena la secreción local de IgE. Dicotómica.
- Porcentaje de la diferencia entre la concentración de IgE a hoja de tabaco en lavado posterior y previo a la prueba de provocación. Se procede de la misma forma. Su carácter positivo confirma la secreción local de anticuerpos IgE contra la hoja de tabaco. Dicotómica.
- Porcentaje de la diferencia entre la concentración de ECP en lavado posterior y previo a la prueba de provocación. Se calcula con el mismo procedimiento. Los valores indetectables, informados como $<2 \mu\text{g/l}$ se han considerado como valor $2 \mu\text{g/l}$. El carácter positivo de la variable indicaría participación del eosinófilo en la reacción inflamatoria generada por la exposición al extracto de tabaco. Dicotómica.
- Porcentaje de la diferencia entre la concentración de triptasa en lavado posterior y previo a la prueba de provocación. Para obtenerla se realizó el mismo proceso que en las variables anteriores. Los valores indetectables, informados como $<1 \mu\text{g/l}$ se han considerado como valor $1 \mu\text{g/l}$. El carácter positivo de la variable indicaría participación del mastocito en la reacción inflamatoria provocada por la exposición al extracto de tabaco. Dicotómica.
- Porcentaje de la diferencia entre la concentración de MPO del neutrófilo en el lavado posterior y previo a la prueba de provocación. Se obtuvo como las anteriores. El carácter positivo implica al leucocito neutrófilo en la reacción inflamatoria originada por el tabaco. Dicotómica.

10) Población celular.

Tras la observación de las muestras obtenidas a partir del lavado nasal anterior y posterior a la provocación, se hizo un recuento de 100 células agrupadas en los distintos tipos encontrados. Posteriormente se calculó la diferencia entre ambas poblaciones y se generó una variable dicotómica.

Variables de control y otras variables

1) Edad.

La presente en el momento de la inclusión en el estudio. Cuantitativa discreta.

2) Sexo.

Dicotómica.

3) Índice de masa corporal.

Generada. Cuantitativa continua.

4) Lugar de residencia.

Politómica.

5) Actividad laboral.

Politómica.

6) Determinación de IgE total en suero.

Indicador de atopia. Cuantitativa continua.

7) Determinación de proteína catiónica del eosinófilo en suero.

Indicador de la activación del eosinófilo. Cuantitativa continua.

3.2. MATERIAL

3.2.1. Material no fungible

Equipos de laboratorio

1) Laboratorio Central.

- Centrífuga Kubota® KS-5200C.
Separación del suero de la muestra de sangre.
- Autoanalizador hematológico Roche® XT-Sysmex 1800-i.
Realización del hemograma, cifra de neutrófilos y eosinófilos.

2) Laboratorio de Inmunología.

- Congelador Forma® Scientific-86 C.
Conservación de las muestras de suero y lavado nasal a -70° C hasta su procesamiento.
- Autoanalizador ImmunoCAP® 250 (Figura 11). Phadia, Uppsala, Suecia.
Determinación de IgE total, IgE a tabaco, ECP y triptasa.
- Autoanalizador ImmunoCAP® 100. Phadia, Uppsala, Suecia.
Determinación de ECP y triptasa.



Figura 11: Autoanalizador ImmunoCAP 250.

Reproducido con permiso del laboratorio Phadia

- Autoanalizador Behring® II Nephelometer System. Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, USA.
Determinación de la concentración de albúmina en lavado nasal.
- Lector de placas ELISA Bio-Rad® PR 3100 TSC. Bio-Rad Laboratories SA, Alcobendas, Madrid, España.

Determinación de MPO del neutrófilo en lavado nasal.

- Lavador de placas ELISA Bio-Rad® PW 40.
- Agitador orbital Atom® 85.

Determinación de MPO del neutrófilo en lavado nasal

3) Laboratorio de Alergia.

Espirómetro MasterScope®, versión 4.6, ref. 781034, con rinomanómetro, ref. 780968, y mascarilla, ref. 852715. Viassys® Healthcare GmbH. Leibnizstr 7. D-97204 Hoechberg Germany. Conectado a un ordenador personal y una impresora.

Realización de la espirometría basal y el control rinomanométrico de la provocación nasal.

4) Laboratorio de Anatomía Patológica

- Centrífuga Bunsen Koch®.
- Procesador de citología líquida Thinprep® 2000 (Figura 12). Ref. 70031-001. Hologic Iberia S.L. 08014, Barcelona, España.
- Microscopio óptico binocular Nikon® Labophot.
- Nevera.



Figura 12: Thinprep 2000®

Otro material no fungible

1) Exploración física.

- Espéculo nasal.
- Linterna manual.
- Fonendoscopio.

2) Venocllisis.

Compresor elástico.

3) Pruebas cutáneas.

Regla milimetrada.

4) Espirometría basal forzada

Pinza nasal NeumoClip. M. R. D. Coslada, Madrid, España.

5) Provocación nasal.

- Frasco vidrio topacio 15 ml con tapón de rosca (Figura 16). Ref. 0169101501. Material Sanitario José Mestre SA, Barcelona, España.
- Válvula atomizadora con dispensador manual de 0,1 ml, adaptador nasal esterilizable y tapa protectora (Figura 16). Ing. Erich Pfeiffer GmbH 78315 Radolfzell, Germany.

6) Determinación de MPO en lavado nasal. Micropipetas digitales,

- Finnpiptette® digital C05532 Labsystems 5-40 µl.
- Finnpiptette® digital B13203 Labsystems 100-1000 µl.

3.2.2. Reactivos

Pruebas cutáneas intraepidérmicas

- 1) Extracto no comercializado de hoja fresca y de tallo de tabaco, preparado a una concentración de 5 mg/ml en el Laboratorio Bial Arístegui. Bilbao, España.
- 2) Batería de extractos de aeroalérgenos para prueba intraepidérmica. Diluidos en solución salina glicerinada al 50%, conteniendo 0,5% de fenol como conservante. Laboratorios CBF Leti, Barcelona, España.
 - Polen de árboles. Concentración de 30 HEP/ml.
 - *Olea europea*. Ref. 76305.
 - *Cupressus arizonica*. Ref. 76307.
 - *Platanus acerifolia*. Ref. 76539.
 - Polen de gramíneas. Concentración de 30 HEP/ml.
 - *Cynodon dactylon*. Ref. 76287.
 - *Lolium perenne*. Ref. 76301.
 - *Phragmites communis*. Ref. 76310.
 - *Secale cereale*. Ref. 76322.
 - Polen de malezas. Concentración de 30 HEP/ml.
 - *Plantago lanceolata*. Ref. 76312.
 - *Artemisia vulgaris*. Ref. 76273.
 - *Chenopodium album*. Ref. 76282.
 - Ácaros. Concentración de 100 HEP/ml.
 - *Dermatophagoides farinae*. Ref. 61002.
 - *Dermatophagoides pteronissynus*. Ref. 61001.
 - Epitelios. Concentración de 30 HEP/ml.
 - Epitelio de perro. Ref. 67196.
 - Epitelio de gato. Ref. 67194.
 - Hongos:
 - *Alternaria alternata*, a 30 HEP/ml. Ref. 70507.
 - *Aspergillus fumigatus*, a 5 mg/ml. Ref. 70208.
 - *Cladosporium herbarum*, a 5 mg/ml. Ref. 70508.
 - Látex, a 1 mg/ml. Ref. 82526.
 - Controles:
 - Positivo: Histamina clorhidrato, a 10 mg/ml. Ref. 79353.
 - Negativo: solución glicerosalina al 50%. Ref. 79352.
 - Alcohol 96°.

Provocación nasal

- Control diluyente del extracto de tabaco: suero fisiológico y seroalbúmina humana al 0,03%. Ref. 00-02. Bial Arístegui. Bilbao, España.
- Extracto de hoja fresca de tabaco a una concentración de 0,5 y 5 mg/ml en peso/volumen. Bial Arístegui. Bilbao, España. No comercializado.

Lavado nasal

Suero fisiológico. Servicio Farmacéutico de la Defensa.

Estudio citológico del lavado nasal

- Solución PreservCyt[®] para citología no ginecológica. Ref. 0234005. Cytoc Co. Marlborough, MA 01752 US.
- Hematoxilina de Harris. Ref. 1.09253.0500. Merck. KGaA 64271 Darmstadt, Germany.
- Orange G. Ref. 1.06888.0500. Ídem.
- EA 50. Ref. 1.09272.0500. Ídem. Contiene:
 - Eosina.
 - Verde brillante.
 - Pardo abismal.
- Agua destilada.
- Alcohol 96°.
- Alcohol 100°.
- Xilol.
- Medio de montaje Eukitt[®]. Ref. 28500. Labolan. 31191 Esparza de Galar, Navarra, España.

Determinación de mediadores

1) Albúmina.

- N Antisuero para Albúmina humana: Anticuerpos contra la albúmina humana producidos en conejos inmunizados con albúmina humana altamente purificada. Ref. OSAL. Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH. 35041 Marburg, Germany.
- N proteína estándar SL (humano): para construir la curva de referencia. Ref. OQUIM. Ídem.
- N/T proteína LC control. Para realizar los controles en LCR y orina. Ref. OQLW. Ídem.
- N tampón de reacción. Ref. OUMS. Ídem.
- N diluyente. Ref. OUMT. Ídem.

2) IgE total.

- Total IgE Conjugate. Anti-IgE (anticuerpo monoclonal IgG de conejo) unido a la enzima β -galactosidasa. Ref.10-9480-01. Phadia. Uppsala, Suecia.
- Total IgE Calibrator Curve. Soluciones con IgE humana a concentraciones conocidas para construir la curva de referencia. Ref. 10-9387-01. Ídem.
- Total IgE Curve Control. IgE. Ref. 10-9325-01. Ídem.
- Total IgE ImmunoCAP: CAP con anti-IgE humana. Ref. 14-4509-01. Ídem.
- Development Solution (solución de desarrollo): 4-metilumbeliferil- β -D-galactosidasa. Ref. 10-9440-01. Ídem.
- Stop Solution (solución de parada): Carbonato sódico al 4%. Ref. 10-9442-01. Ídem.
- Washing Solution (solución de lavado) ImmunoCAP: Tween 20 al 0.05% en tampón PBS. Ref. 10-9422-01. Ídem.

3) IgE específica a tabaco.

- Specific IgE Conjugate: conjugado anti IgE humana- β -galactosidasa. Ref. 10-9310-01. Phadia. Uppsala, Suecia.
- Specific IgE Calibrator Strip. Soluciones con IgE a concentraciones conocidas: 0.25, 0.7, 3.5, 17.5, 50, 100 kU/l, para construir la curva de referencia. Ref. 10-9459-01. Ídem.
- Specific IgE Curve Control Strip. Ref. 10-9312-01. Ídem.
- Specific IgE anti-IgE InmunoCAP a hoja de tabaco. Ref. 14-5136-01. Ídem.
- Solución de desarrollo, parada y lavado: las mismas que para la determinación de IgE total.

4) Proteína catiónica de los eosinófilos.

- InmunoCAP ECP. Ref. 10-9261-01. Phadia. Uppsala, Suecia. Contiene:
 - ECP Conjugate: β -galactosidasa-anti-ECP humana (anticuerpo monoclonal de ratón).
 - ECP curve control 1: ECP humana tamponada.
 - InmunoCAP Anti-ECP: con anticuerpos monoclonales de ratón anti ECP-humana adheridos a la celulosa.
- InmunoCAP ECP calibrators: ECP humana tamponada, concentraciones de 2, 5, 15, 100 y 200 μ g/l. Ref. 10-9260-01. Phadia. Uppsala, Suecia.
- InmunoCAP development kit. Ref. 10-9263-01. Ídem. Contiene la solución de desarrollo y la de parada.
- InmunoCAP washing solution. Ref. nº 10-9422-01. Ídem.

5) Triptasa.

- InmunoCAP Tryptase. Ref. 10-9303-01. Phadia. Uppsala, Suecia. Contiene:
 - Tryptase Conjugate: Conjugado de anticuerpos monoclonales de ratón anti-triptasa humana y β -Galactosidasa.
 - Tryptase Curve Control: Triptasa humana tamponada.
 - InmunoCAP Anti-Tryptase: InmunoCAP con anticuerpos monoclonales de ratón anti-triptasa humana.
- InmunoCAP Tryptase Calibrators: Triptasa humana tamponada en concentraciones 1, 5, 12,5, 50 y 200 μ g/l para realizar la curva de calibración. Art. nº 10-9302-01. Phadia, Uppsala, Suecia.
- InmunoCAP Development kit. Ref. nº 10-9263-01. Ídem. Contiene solución de desarrollo y solución de parada.
- InmunoCAP Washing Solution. Ref. nº 10-9422-01. Ídem.

6) Mieloperoxidasa del neutrófilo.

- Myeloperoxidase ELISA kit. Ref. nº 475919. Calbiochem. VWR International Eurolab, SL 08290 Cerdanyola del Vallés, Barna. España. Consta de:
 - Placa ELISA de 96 pocillos recubiertos de anticuerpo anti-MPO. Kit component nº KP31803.
 - MPO estándar: MPO Humana, liofilizada en suero bovino, a 40 mg/ml, para realizar la curva de referencia. Kit component nº KP31804.

- Diluyente de MPO estándar: suero bovino. Kit component nº KP31805.
- Diluyente de la muestra: seroalbúmina bovina y tampón fosfato. Kit component nº KP31806.
- Concentrado anti IgG-HRP: anticuerpo monoclonal IgG de ratón anti-MPO conjugado con peroxidasa de rábano. Kit component nº KP31807.
- Diluyente del conjugado anti IgG-HRP: Tampón Tris-base. Kit component nº KP31808.
- Solución de lavado: Tampón fosfato y detergentes. Kit component nº KP31809.
- TMB: Sustrato, 3-3'5-5'tetrametilbenzidina. Kit component nº KP31810).
- Solución de parada: Ácido clorhídrico 1N. (Kit component nº KP31811).

- Agua destilada.

3.2.3. Material fungible

Venocllisis

- Algodón hidrófilo.
- Aguja de seguridad con campana prefijada BD Vacutainer® Eclipse™ 21g x 1,25". Ref. 368650. Beckton Dickinson SA. S. Agustín de Guadalix, Madrid, España.
- Tubo BD Vacutainer® con EDTA dipotásico. Ref. 368861. Ídem.
- Tubo BD Vacutainer® con gel separador. Ref. 366468. Ídem.

Pruebas cutáneas

- Celulosa absorbente.
- Rotulador negro Staedtler Permanent Lumocolor F. Art. 318-9.
- Cinta adhesiva Scotch Magic® 3M.
- Lancetas de punción intraepidérmica. Laboratorios CBF Leti, Barcelona, España.

Espirometría forzada

Filtro vírico-bacteriano Neumofilt®. M. R. D. 28823, Coslada, Madrid, España.

Rinomanometría

Adaptador nasal (Figura 13). Medizin Technik GmbH & Co KG 79853 Lenzkirch, Germany.

- Pequeño. Ref. 105.2016.0.
- Mediano. Ref. 105.2017.0.
- Grande. Ref. 105.2018.0.

Lavado nasal

- Microtubo Eppendorf 1,5 ml. Ref. 72.690.001. Sarstedt Aktiengesellschaft & Co. D-51588, Nümbrecht, Germany.
- Tubo plástico tipo A con tapón. Ref. T16111E. Soria Grenlab S.A. Madrid, España.
- Pipeta Pasteur un solo uso 3,5 ml. Ref. 86.1172. Stardest. Aktiengesellschaft & Co. D-51588, Nümbrecht, Germany.



Figura 13: Adaptador nasal

- Oliva nasal perforada, de silicona (Figura 14). Laboratorio Inmunotek. 28004, Madrid, España.
- Jeringas 5 ml BD Plastipak®. Ref 302187. Beckton Dickinson SA. S. Agustín de Guadalix, Madrid, España.
- Gradilla de poliuretano.
- Rotulador Staedtler Permanent Lumocolor F Art. 318-9.



Figura 14: Oliva nasal

Determinación de MPO

- Puntas de pipeta de plástico para un solo uso. Sarstedt AG & Co. Nümbrecht, Alemania.
 - Hasta 200 µl. Ref. 70.760.002.
 - Hasta 1000µl Ref. 70.762.200.
- Papel absorbente.
- Papel para imprimir los gráficos.

Estudio citológico del lavado nasal

- Tubos cónicos de centrífuga, 114x18, 50 ml. Ref. 62.548.004. Sarstedt Aktiengesellschaft & Co. D-51588, Nümbrecht, Germany.
- Filtros ThinPrep® para citología no ginecológica. Ref: 70205-001. Hologic Iberia S.L.Tarragona 161, 08014, Barcelona, España
- Portaobjetos para ThinPrep 2000®. Ref: 70303-001. Hologic Iberia S.L.Tarragona 161, 08014, Barcelona, España
- Cubreobjetos 20x20 mm. Ref AC1576. Menzel-Gläser. D-38116 Braunschweig, Germany.

3.2.4. Otro material

- Contenedor de polipropileno para eliminar material punzante y cortante con residuos biológicos Sharpsafe®, 2 l. Ref. 119-1511. Distribuido por V.W.R. Pol. Merck. Mollet del Vallès, Barcelona, España.
- Detergente enzimático para instrumental médico Enzym Med EM 1000. Venisism SL.
- Guantes de látex.
- Depresores.

3.3. MÉTODOS

3.3.1. Cronograma. Organización general del trabajo.

El estudio se realizó íntegramente en el Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla".

Se llevó a cabo en tres fases:

- 1) Recogida de casos y estudio clínico: septiembre de 2007 a junio de 2009.
- 2) Realización de las determinaciones de laboratorio: julio a diciembre 2009.
- 3) Análisis estadístico: enero y febrero de 2010.

Para realizar el estudio, cada voluntario realizó una única visita a la consulta de Alergia donde contestaba un cuestionario a través de una entrevista estructurada, se realizaba la exploración, la extracción de sangre, las pruebas cutáneas y finalmente la provocación nasal con extracto de tabaco. Todo ello consumía un tiempo aproximado de 2 horas. A continuación se procesaban las muestras de sangre y del lavado nasal. Las alícuotas de suero y del sobrenadante del lavado nasal se congelaban hasta su procesamiento y la muestra celular quedaba preparada en la nevera para su estudio posterior.

3.3.2. Recogida de datos

En el cuaderno de recogida de datos (Anexo 3) se incluyeron la entrevista-cuestionario, la exploración física, los resultados obtenidos en las distintas exploraciones complementarias y el cuestionario de calidad de vida (Anexo 4).

Cuestionario

En la entrevista-cuestionario respondida por cada participante, quedaban reflejados los siguientes datos:

Número de identificación, edad, sexo, peso, altura, actividad laboral, datos acerca del consumo y exposición a tabaco, anamnesis sobre síntomas conjuntivales, nasales y respiratorios, aparición de síntomas en relación con el humo del tabaco, antigüedad y duración de los síntomas nasales, factores desencadenantes y medicación utilizada para su alivio. Se anotaba también la medicación habitual, enfermedades alérgicas y los antecedentes patológicos.

Los síntomas nasales evaluados fueron: prurito, estornudos, secreción y obstrucción, cuya intensidad se valoró de 0 a 3 siendo:

0: ausencia del síntoma

1: leve, ocasionalmente presente pero sin resultar molesto

2: frecuentemente presente y molesto

3: grave, siempre presente afectando al trabajo, la actividad cotidiana o el sueño.

Los cuestionarios fueron administrados por la misma persona en todos los participantes.

Exploración física

La exploración clínica efectuada se centraba en la mucosa nasal, si bien se revisaba también la conjuntiva y la orofaringe, así como el estado de la piel, procediendo en todos los casos a la auscultación cardiopulmonar. La exploración estaba orientada principalmente a comprobar que el participante no presentaba alteraciones patológicas ni nasales el día del estudio.

Registro de los resultados

La anotación de los resultados obtenidos en las exploraciones complementarias se hacía de forma progresiva según iban siendo recibidos. Se registraron también en una base de datos dentro del programa SPSS® v. 15 que se utilizó en el tratamiento estadístico posterior. Los datos recogidos en el cuaderno fueron:

- Cifra de neutrófilos y eosinófilos.
- Concentración sérica de IgE total, IgE específica a tabaco, y proteína catiónica del eosinófilo.
- Porcentaje de CVF, FEV₁ y CVF/FEV₁.

- Resultados de las pruebas cutáneas a los alérgenos probados, anotándose la media de la suma del diámetro mayor y menor en mm.
- Resultado de la provocación con extracto de tabaco
- Concentración en el lavado nasal anterior y posterior a la prueba de provocación nasal con extracto de tabaco de albúmina, IgE total, IgE a tabaco, ECP, triptasa y MPO del neutrófilo.
- Recuento celular previo y posterior a la provocación nasal.

Cuestionario de calidad de vida (Anexo 4).

Se aplicó el Rhinoconjuntivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) específico para pacientes con rinoconjuntivitis (RC) desarrollado por Juniper y traducido y validado para su uso en España^{223, 286}. Es éste un cuestionario autoadministrado que contiene 28 *ítems* acerca de los problemas relacionados con la RC, distribuidos en siete dominios: limitación de las actividades, problemas prácticos, sueño, síntomas generales, nasales, oculares y estado emocional. La puntuación final oscila de 0 a 6, donde el 0 indica mejor calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y el 6 indica peor CVRS. Se considera positivo a partir de 1 y se consideran relevantes los cambios mínimos de 0,5 puntos.

3.3.3. Recogida de muestras de sangre

Tras venoclisis periférica mediante el sistema Vacutainer®, se extrajeron 4 ml de sangre en un tubo anticoagulado con EDTA y 5 ml en un tubo con gel separador. El primero se trasladaba de forma inmediata al Laboratorio Central para introducirlo en el autoanalizador Roche® XT-Sysmex 1800-i, realizar el hemograma y obtener la cifra absoluta de leucocitos neutrófilos y eosinófilos.

El segundo tubo, tras una hora de reposo, se sometía a un centrifugado de 5 min a 2.500 rpm para obtener la fracción sérica de la que se separaban 3 alícuotas. Se trasladaban al Laboratorio de Inmunología donde eran congeladas a -70° C hasta su procesamiento para determinar la concentración de IgE total, IgE a tabaco y la ECP.

3.3.4. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata

Técnica

Prueba intraepidérmica o *prick test* con lectura inmediata.

Fundamento

Consiste en la reproducción de una reacción de hipersensibilidad inmediata mediante la introducción en la piel de una pequeña cantidad del alérgeno sospechoso, que se une a dos moléculas de anticuerpos IgE unidas a los receptores de membrana de los mastocitos cutáneos. Tras el contacto se produce en 10-15 min la salida al medio extracelular de histamina y otros mediadores inflamatorios contenidos en los gránulos, provocando vasodilatación y extravasación de plasma responsables de la pápula cutánea. Se produce además un reflejo axónico que da lugar al enrojecimiento que rodea a la pápula y una irritación de las terminaciones nerviosas sensoriales que causa el prurito en la zona de la prueba.

Preparación de los extractos de hoja y tallo de tabaco

Se realizó en el laboratorio Bial-Arístegui. Las hojas sin curar y los tallos de tabaco se trocearon en recipientes separados. A continuación se homogeneizaron en tampón PBS a pH 7,5 (tampón fosfato 50 mM, NaCl 150mM) y se maceraron en el mismo tampón durante 4 h a 4° C. Las muestras fueron después centrifugadas a 6000 g durante 20 minutos, se dializaron exhaustivamente frente a agua destilada y, finalmente, se

lioofilizaron. El porcentaje de proteína en los extractos, medido por el método Bradford²⁸⁷ fue de 17% en el extracto de hoja y 20% en el de tallo de tabaco.

En la figura 15 se puede ver el resultado de la electroforesis en gel de poliacrilamida con duodecil sulfato sódico (SDS-PAGE), de ambos extractos de tabaco teñidas con azul de Coomassie.

Los extractos de hoja y tallo de tabaco fueron probados en 150 individuos y se comprobó la ausencia de efecto tóxico e irritativo.

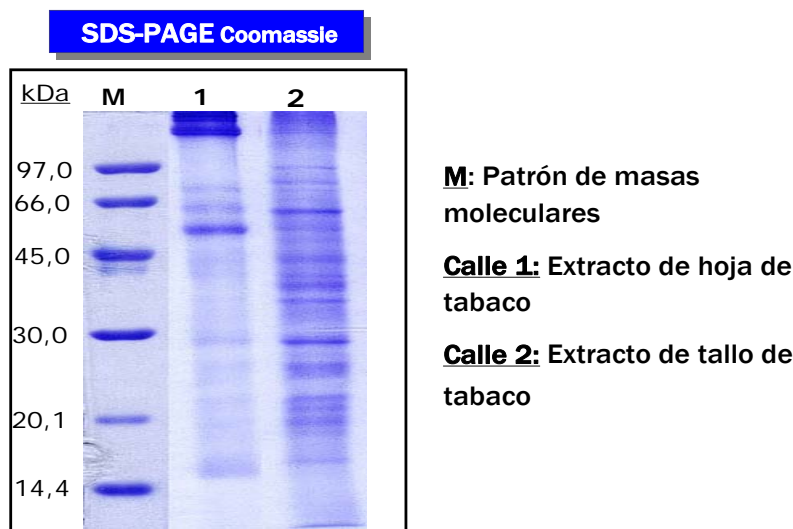


Figura 15: SDS-PAGE de los extractos de hoja y tallo de tabaco

Facilitado por el Dr. B Bartolomé

Procedimiento

Se testó una batería de aeroalérgenos de hipersensibilidad inmediata estandarizados biológicamente, compuesta por pólenes de diversas especies que causan enfermedades alérgicas en nuestro medio, ácaros, epitelios, hongos, látex y extracto de hoja fresca y de tallo de tabaco, no comercializados, a una concentración de 5 mg/ml. Como control positivo se utilizó clorhidrato de histamina a 10 mg/ml y como control negativo solución glicerosalina al 50%.

Se realizaron según las especificaciones del documento de posición de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica²⁷⁸, abreviadamente: tras desinfectar la piel con alcohol, se dispusieron en la cara volar del antebrazo con una separación de 2 cm las gotas de alérgenos, señalando el orden mediante un rotulador en una cinta adhesiva pegada la piel, a continuación se atravesaba cada gota con una lanceta metálica específica, con punta de 1 mm de longitud, que al ser presionada sobre la epidermis con un ángulo de 90° la perfora, sin producir sangrado; se utilizó una lanceta para cada alérgeno. Al terminar se retiraba el líquido sobrante con celulosa absorbente, efectuando la lectura a los 15 min, señalando con un rotulador indeleble el borde de la pápula formada y transfiriendo el dibujo mediante cinta adhesiva a una hoja con los nombres impresos de los alérgenos testados.

Se consideraron positivas las pruebas con diámetro superior en 3 mm al diámetro del control negativo. Para analizar los resultados se calculó la media aritmética de la suma del diámetro mayor y menor de cada pápula.

El coeficiente de variación de la técnica es del 15 al 20%. Su valor predictivo negativo es mayor del 95%, aunque el valor predictivo positivo oscila del 20 al 50%, siendo la especificidad del 50% y la sensibilidad superior al 90%.

Interpretación

Las pruebas intraepidérmicas detectan sensibilización a un alérgeno pero no predicen la importancia clínica de dicha sensibilización, el valor diagnóstico lo aporta la historia clínica o la prueba de exposición en el órgano diana.

Condiciones para la realización de las pruebas cutáneas

- No haber tomado antihistamínicos al menos 5 días antes de la prueba.
- No haber tomado corticoides orales en dosis superiores a las equivalentes a 30 mg de prednisona desde una semana antes a la realización de la prueba.

3.3.5. Espirometría forzada

Técnica

Neumotacografía.

Procedimiento

Se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)²⁸⁸. Se realizaron tres maniobras correctas con variaciones $< 5\%$ ó ± 100 ml. Como valores de referencia se eligieron los del grupo de Roca²⁸⁹

Se consideró una prueba como normal cuando el FEV₁ fue al menos de 80% del valor teórico. Si la espirometría no se encontraba dentro de valores normales no se continuaba el estudio.

Condiciones

- No haber inhalado β_2 estimulantes en las 12 horas anteriores a la prueba.
- No haber inhalado bromuro de ipratropio desde las 6 horas anteriores o bromuro de tiotropio desde las 24 horas anteriores a la realización de la prueba.

3.3.6. Provocación nasal con extracto de hoja fresca de tabaco

Principio

Al aplicar en la mucosa nasal una dosis conocida del extracto alérgénico a testar, el alérgeno atraviesa el epitelio y, si existe IgE específica unida a la membrana del mastocito de la mucosa nasal, se unirá a ella provocando la salida de histamina y otros mediadores que conducen a vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular, provocando congestión, prurito debido a irritación de las terminaciones sensitivas y rinorrea tanto por acción de la histamina como por los neuropéptidos liberados en la fase inmediata de la reacción de hipersensibilidad tipo I. El estudio simultáneo de la resistencia nasal mediante la rinomanometría anterior activa (RAA) aporta una medida objetiva del resultado de la provocación nasal.



Figura 16: Dispensadores nasales con extracto de tabaco y control

Procedimiento

Se siguieron las recomendaciones de la International Rhinologic Society para la provocación nasal admitidas por la guía ARIA²⁷⁰. Inicialmente se hacía un registro basal de la resistencia nasal en ambas fosas. Una vez comprobada la permeabilidad, se

seleccionaba el lado con menor resistencia, se realizaba un lavado de la misma y se pulverizaban de forma sucesiva la sustancia control y las dos diluciones del extracto de tabaco, 0,5 mg/ml y 5 mg/ml. Estas sustancias se administraban a temperatura ambiente con intervalos de 10 min. Se utilizó un pulverizador con válvula manual (Figura 16) cuyo extremo se introducía en la fosa nasal, solicitando al participante que realizara una inspiración profunda y que permaneciera en apnea para evitar la exposición bronquial al alérgeno, mientras se dispensaba la solución sobre la cabeza del cornete inferior. El volumen liberado por cada pulsación era de 0,1 ml. Se realizó un control de la resistencia en ambas fosas al finalizar cada intervalo de 10 min, excepto tras la administración del extracto de tabaco a 5 mg/ml que se realizaba a los 15 minutos.

Si tras la aplicación del control se producía un aumento de la resistencia nasal del 25%, la prueba quedaba interrumpida por hiperreactividad nasal inespecífica,

La provocación se consideraba positiva si se producía un aumento de la resistencia nasal de un 100% con respecto a la basal en cualquiera de las fosas nasales. Si resultaba positiva con la concentración mas baja del extracto se daba por concluida la prueba, en caso contrario se proseguía con la administración del extracto a 5 mg/ml.

Al finalizar se repetía el lavado nasal en la fosa estimulada.

La prueba fue realizada por la misma persona en todos los casos.

Condiciones para la realización de la prueba

- Estar asintomático.
- No haber padecido un proceso infeccioso respiratorio en las cuatro semanas anteriores.
- No haber ingerido alcohol 48 h antes.
- No haber fumado al menos una hora antes.
- Encontrarse en reposo relativo, habiendo permaneciendo en la sala donde se iba a realizar la prueba al menos 30 min antes de comenzar la misma.
- Haber realizado una espirometría normal, con FEV1 >80% del valor teórico pues, aunque la provocación nasal es una prueba segura, se deben descartar especialmente los casos de asma inestable.
- El día del estudio, los participantes debían cumplir los siguientes plazos en cuanto a la retirada de medicación:
 - Antihistamínicos orales: 1 semana
 - Antihistamínicos tópicos: 24 horas
 - Antagonistas de los receptores de leucotrienos: 5 días
 - Descongestivos nasales u orales: 2 días
 - Corticoides tópicos u orales: 2 semanas
 - Antiinflamatorios no esteroideos: 24 horas.
- La sala debe mantener condiciones constantes de temperatura (20-22° C) y humedad (40-60%).

3.3.7. Medida de la resistencia nasal

Técnica

Rinomanometría anterior activa (RAA) informatizada²⁹⁰, mediante el rinomanómetro Viassys® 4.6, conectado al espirómetro MasterScope® (Figura 17).

Principio

El flujo aéreo nasal se produce gracias a un gradiente de presión entre la rinofaringe y el exterior. Para mantener un flujo constante la diferencia de presión aumenta cuando disminuye el radio del conducto, por lo que la resistencia se puede definir como la razón entre la presión diferencial y el flujo. La RAA registra simultáneamente el flujo nasal y la diferencia de presión entre coana y narina mediante dos transductores de presión, uno mide el gradiente de presión transnasal, y el segundo, conectado a un neumotacógrafo mide el flujo. La fosa cerrada con el adaptador actúa como una prolongación del sensor del tubo de presión para medir la presión en coana. El circuito se cierra con la máscara nasal. Mediante un programa informático las señales de flujo y presión son digitalizadas y conservadas para el análisis estadístico. Las resistencias se calculan a lo largo de todo el ciclo nasal analizando los datos registrados en cada fosa por separado. Con el rinomanómetro utilizado se pueden calcular a tres presiones distintas ya determinadas: 75, 150 y 300 Pascales, aplicando la fórmula:

$$R = \frac{\text{Diferencia de Presión (Pa)}}{\text{Flujo (ml/s)}}$$

Procedimiento

El paciente permanece sentado. Una de las fosas nasales se ocluye con un adaptador blando de espuma, que posee un orificio en el que se introduce una pequeña cánula de silicona, conectada a un transductor para medir la presión en coana. El flujo se mide en el lado no ocluido a campo abierto mediante un neumotacógrafo a través de la mascarilla, que debe mantenerse bien ajustada a la cara del paciente evitando fugas de aire. Se indica al paciente que respire normal y pausadamente por la nariz, manteniendo la boca cerrada.

Se hacían 3 medidas reproducibles, registrando 5 respiraciones en cada una de ellas de las que el aparato facilitaba el valor medio. Posteriormente se repetía el proceso en la otra fosa. En la prueba de provocación se valoró la resistencia en 4 ocasiones, antes de comenzar o valor basal, tras administrar la sustancia control y después de la aplicación de cada una de las diluciones del extracto del tabaco. La resistencia nasal en individuos sin síntomas nasales²⁹¹ varía entre 0,15 y 0,39 Pa.s.ml⁻¹, pero al no disponer de tablas de valores normales para el procedimiento utilizado se consideró, según las indicaciones del fabricante, como valor de referencia el basal de cada individuo, con el que se comparaban los siguientes.

El sistema construye una gráfica en la que se aprecia la relación entre la presión y el flujo en ambos lados, tanto en inspiración como en espiración de las 4 medidas realizadas y aporta los valores de flujos, y resistencias (Anexo 6).

La provocación se consideró positiva cuando la resistencia aumentaba 100% con respecto al valor basal.

Las condiciones de realización de esta prueba son las mismas que para la provocación nasal.

Limitaciones

La RAA no puede efectuarse cuando existe obstrucción completa de alguna de las fosas nasales o cuando éstas se comunican debido a perforación del tabique nasal.

Aunque en la gráfica se puede ver en qué fosa se produce la obstrucción, la rinomanometría no informa del lugar en el que se produce ésta.

El ciclo nasal puede afectar la medida de la resistencia nasa²⁹².

El coeficiente de variabilidad ha sido calculado por diferentes autores entre el 15 y el 30%.



Figura 17: Espirómetro MasterScope®v.4.6 con rinomanómetro

3.3.8. Lavado nasal

Fundamento

La recogida de la secreción nasal mediante el lavado de las fosas nasales se ha mostrado útil en el estudio de las células, los marcadores inflamatorios de la rinitis y en la cinética de los mismos²⁸³.

Procedimiento

Se realizó según el método de Greiff²⁹³ con algunas modificaciones. Se introducía en la fosa nasal a estudiar, un volumen aproximado de 3,5 ml de suero fisiológico con una jeringa de 5 ml en cuyo extremo se colocaba una oliva nasal de silicona que, ajustándose a la narina, impedía la salida de líquido al exterior. El paciente se colocaba sentado, con el tronco y la cabeza alineados, formando un ángulo de 45° con respecto al eje vertical, pudiendo respirar por la boca y sujetando una batea con sus manos. La instilación del

suero, a temperatura ambiente, es realizada lentamente por el investigador, hasta que se iniciaba un goteo por la fosa contralateral; se anotaba entonces el volumen introducido hasta ese momento ya que la misma cantidad era extraída y reintroducida, muy despacio, seis veces en cada lavado, manteniendo el suero en el interior de la fosa nasal, sin retirar la jeringa, diez segundos las cinco primeras veces y treinta segundos la última, antes de la recogida del mismo. El volumen de líquido recuperado era de aproximadamente 3 ml.

Se hicieron dos lavados, el primero antes de iniciar la provocación nasal y el último a los 15 minutos de finalizar la misma.

El líquido recogido se trasladaba a continuación al laboratorio de anatomía patológica, procediendo a su centrifugado durante 10 minutos a 2.500 rpm. Tras decantar el líquido sobrenadante se alicuotaba en microtubos Eppendorf y se trasladaba al Laboratorio de Inmunología donde permanecía a -70° para su uso posterior en la determinación de los mediadores de la inflamación. Se midió la concentración previa y posterior a la provocación nasal con el extracto de tabaco de albúmina, IgE sérica total, IgE a hoja de tabaco, ECP, triptasa y MPO del neutrófilo. El tapón celular obtenido se procesó según quedará explicado en el apartado siguiente.

3.3.9. Estudio celular de la muestra de líquido de lavado nasal

Técnica:

Observación al microscopio óptico de la preparación obtenida con el método de citología líquida, teñida por el método de Papanicolau modificado.

Procedimiento:

Al botón celular, obtenido tras centrifugar las muestras del lavado nasal en el tubo cónico, se le añadía el contenido de un vial de la solución Preservcyt® para citología líquida no ginecológica y, tras agitarlo en el mismo con el fin de resuspender las células, se transfería al bote de Preservcyt®, dejándolo en reposo al menos 10 minutos. Dado el escaso número de células encontradas se suprimió el lavado siguiente recomendado por el fabricante. Se guardaba en la nevera a 4° hasta su introducción en el procesador Thinprep® 2000.

En el interior del procesador se produce en primer lugar una homogeneización y dispersión mediante agitación, a continuación se hace un suave vacío mediante el cual el líquido es eliminado y las células, tras atravesar un filtro donde queda retenido el moco, son proyectadas al portaobjetos quedando dispuestas en una sola capa que resulta ser demostrativa de la totalidad de la muestra. Finalmente, el porta se sumerge en alcohol de 96° durante 30 min. para fijar las células y se tiñe según el método de Papanicolau, modificado en el laboratorio de Anatomía Patológica del HCD, sumergiendo la preparación en distintas cubetas con el reactivo y durante el tiempo indicados en los pasos siguientes.

1. Alcohol 96°: 30 s
2. Agua destilada: 30 s
3. Hematoxilina de Harris: 3 min
4. Agua corriente: 30 s
5. Alcohol 96°: 30 s
6. Alcohol 100°: 30 s
7. Orange G: 5 min
8. Alcohol 96°: 30 s
9. Alcohol 100°: 30 s

10. EA 50: 5 min
11. Alcohol 96°: 60 s
12. Alcohol 100°: 60 s
13. Xilol: 60 s

El contacto con el alcohol va deshidratando las células, el xilol produce un aclaramiento y los colorantes se fijan al núcleo y al citoplasma de distintos tipos celulares. La hematoxilina tiñe el núcleo de azul oscuro o violeta, el citoplasma de las células inmaduras o metabólicamente activas se tiñe de azul pálido o azul verdoso al captar el verde brillante, colorante básico, mientras que las células con citoplasma acidófilo toman el color rosado de la eosina. Las células con gránulos de queratina captan el colorante Orange G, que tiñe el citoplasma de anaranjado o amarillo.

Finalmente se deja secar el porta, se aplica el medio de montaje Eukitt® y se coloca el cubreobjetos quedando listo para su observación al microscopio.

Se realizó un recuento celular mediante un microscopio óptico, buscando la presencia de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células ciliadas, caliciformes, linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y mastocitos, tras observación *en torreta* de todo el frotis.

Todo el proceso se realizó con la muestra tomada antes de la provocación nasal y con la tomada después de la misma con objeto de comparar los resultados.

3.3.10. Determinación de mediadores

Determinación de albúmina

Técnica:

Inmunonefelometría.

Fundamento:

Las proteínas presentes en los líquidos corporales reaccionan inmunoquímicamente con anticuerpos específicos formando inmunocomplejos con capacidad para dispersar un rayo de luz incidente. La intensidad de la luz dispersada es proporcional a la concentración de proteína presente en la muestra estudiada. La valoración se realiza comparando el resultado obtenido con un estándar de concentración conocida²⁹⁴.

Procedimiento:

El ensayo se realizó automáticamente en el autoanalizador Behring® II Nephelometer System, con el programa indicado para muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y según las instrucciones del fabricante.

Características del ensayo:

En LCR se consideran normales valores de albúmina de hasta 350 mg/l. El fabricante no aporta información acerca de valores normales en lavado nasal.

Límite de detección: 1,4 mg/l.

La sensibilidad de la prueba se establece usando el límite inferior de la curva de referencia.

Especificidad: no existen reacciones cruzadas conocidas con el antisuero utilizado.

Precisión: porcentaje de variación intraensayo, de 2,7 a 3,1%, porcentaje de variación interensayo, de 1,7 a 3,5%.

Determinación de IgE sérica total

Técnica:

Se utiliza un enzimoimmunoensayo (ELISA, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) tipo sandwich modificado, cuyo producto final se mide por fluorescencia (FEIE, fluorenzimoimmunoensayo). Esta técnica se basa en el reconocimiento antígeno-anticuerpo y permite la identificación y cuantificación de proteínas en muestras biológicas²⁹⁵.

Fundamento:

La fase sólida o InmunoCAP[®], está formada por el conjunto de un polímero hidrofílico derivado de la celulosa con estructura tridimensional, y el pequeño contenedor semiesférico que lo aloja y que facilita su manejo. En el polímero se encuentra fijada de forma covalente anti IgE humana de oveja, que actúa como captador de la IgE presente en la muestra. La muestra problema es incubada con este soporte quedando el complejo *anti IgE-IgE* fijado a la fase sólida. A continuación, se añade a los inmunoCAP un segundo anticuerpo, anti-IgE humana policlonal de conejo marcada con β -galactosidasa, que se unirá a la IgE del complejo por un epítipo diferente. Finalmente se incuba con una solución de desarrollo o sustrato que al unirse a la enzima adquiere fluorescencia.

Este proceso da lugar a complejos formados por la IgE presente en las muestras y dos anticuerpos que se unen a ella: uno que la fija a la fase sólida (captador) y otro que pone de manifiesto la cantidad de IgE captada (marcador). Cada fase precisa un periodo de incubación y va seguida de un lavado, en el primer lavado se retira el exceso de muestra, en el segundo el exceso de conjugado.

Finalmente, se detiene la reacción con carbonato cálcico, y se lee la fluorescencia, que será directamente proporcional a la concentración de IgE de la muestra. Para evaluar los resultados se compara la fluorescencia de las muestras con la de un patrón IgE de la OMS para IgE humana, con el que se construye la curva de calibración.

Características del ensayo:

- Se lleva a cabo de forma automática en el autoanalizador del sistema InmunoCAP[®] 250 de Phadia.
- Los volúmenes necesarios por determinación son:
 - Muestra del paciente: 40 μ l
 - Conjugado 50 μ l
 - Solución de desarrollo 50 μ l
 - Solución de parada 600 μ l
- Temperatura de incubación: 18-32° C.
- Coeficiente de variación: < 10%.
- Límite teórico de detección: 0,35 kU/l.
- Rango de medida: Los límites de determinación de la IgE total en suero/plasma con este sistema son 2 y 5000 kU/l. Valores superiores a 188 kU/l en suero indican atopia.

Determinación de IgE específica a tabaco:

Técnica:

Fluorenzimoimmunoensayo (FEIE)²⁹⁶.

Fundamento:

Para dosificar la IgE alérgeno específica se emplea la misma técnica descrita para la IgE total aunque en este caso lo que se une a la fase sólida del InmunoCAP es el alérgeno del tabaco al cual se unirá la IgE específica a tabaco de la muestra, si está presente. Para revelar este complejo antígeno tabaco-IgE antitabaco, se añade al inmunoCAP anti IgE humana marcada con la enzima y posteriormente el sustrato que se vuelve fluorescente por la acción de la enzima siendo el resto del proceso igual al descrito (Figura 18). Tras revisar diversas fuentes no se ha encontrado información acerca del antígeno del tabaco utilizado en el InmunoCAP®.

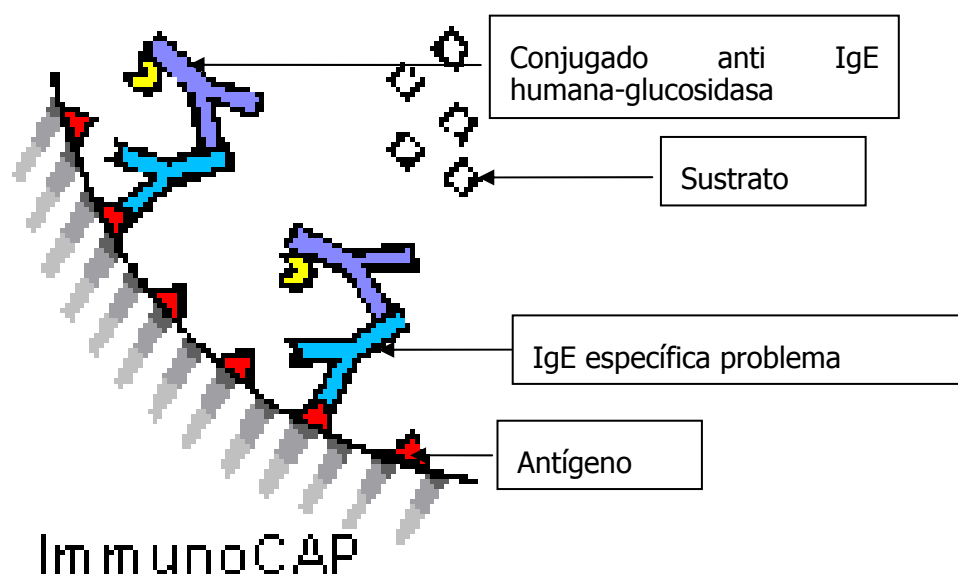


Figura 18: Fluorenzimoinmunoensayo utilizado en el InmunoCAP®

Modificado con permiso de Phadia

Características del ensayo:

Se realiza de forma automática en el autoanalizador del sistema InmunoCAP 250 de Phadia. Las características son las mismas que para la determinación de IgE total. El intervalo de medición del sistema es de 0,35 a 100 kU/l, considerándose positivos valores superiores a 0,35 kU/l.

Determinación de proteína catiónica del eosinófilo (ECP):Técnica:

Fluorenzimoinmunoensayo (FEIE).

Fundamento:

Es igual al anterior. En los InmunoCAP se encuentra unido de forma covalente a la celulosa una IgG anti-ECP humana, un anticuerpo monoclonal de ratón, que se une a la ECP presente en la muestra problema tras incubación. Después de un lavado se añade anti-ECP humana marcada con una enzima y tras un nuevo lavado para eliminar el exceso de conjugado, se incuba con el sustrato. Tras medir la fluorescencia las unidades se transforman en concentraciones utilizando la curva estándar de calibración²⁹⁷.

Características del ensayo:

Se realiza automáticamente en el autoanalizador InmunoCAP® 100, de las mismas características que el InmunoCAP® 250, pero de menor tamaño, adaptado para procesar un número menor de muestras.

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para las muestras de suero. Los volúmenes por determinación son los referidos para IgE total.

El tiempo total del ensayo es de 2,5 horas.

La incubación se realiza a 37°C

Sensibilidad del método: el límite de detección es $< 2 \mu\text{g/l}$

Rango de medida: de 2 a 200 $\mu\text{g/l}$. Su valor normal en suero se encuentra entre 0 y 20 $\mu\text{g/L}$.

Precisión: porcentaje de variación intraensayo, 1,8 a 3,1, porcentaje de variación interensayo, de 3,8 a 5,0.

Especificidad: La reactividad cruzada fue testada con el siguiente resultado, proteína X del eosinófilo $<0,01\%$.

Determinación de triptasa.

Técnica:

Fluorenzimoinmunoensayo (FEIE).

Fundamento:

El ya indicado si bien en esta ocasión se unen a la matriz de celulosa anticuerpos anti-triptasa humana, anticuerpos monoclonales de ratón, a los cuales se fija la triptasa contenida en la muestra de lavado nasal. Después del primer lavado se añade el conjugado de anticuerpos anti-triptasa humana ligados al enzima formándose un complejo, siendo el resto del procedimiento igual a los anteriores. Para evaluar los resultados de la prueba, las unidades de respuesta se transforman en concentraciones utilizando la curva de calibración construida²⁹⁸.

El método InmunoCAP® 100 Tryptase mide los niveles totales de todas las proformas de α -triptasa, β -triptasa y triptasa madura, ya que contiene dos anticuerpos monoclonales que reconocen la α y la β triptasa.

Características del ensayo:

Se realiza en el autoanalizador InmunoCAP® 100 que incorpora un programa informático para la determinación de triptasa. El procedimiento, los volúmenes, la duración y temperatura son los mismos que para la determinación de ECP.

Rango de medida: 1 a 200 $\mu\text{g/l}$ en muestras de suero. Se consideran elevados los resultados superiores a 11 $\mu\text{g/l}$ en suero.

Precisión: los porcentajes de coeficientes de variación intraensayo son de 2,2 a 3,4 y entre ensayos de 2,1 a 4,5.

Sensibilidad: el límite de detección es $<1,0 \mu\text{g/l}$.

Especificidad: La reactividad cruzada fue testada con el siguiente resultado, heparina $<0,01\%$.

Determinación de mieloperoxidasa (MPO) del neutrófilo**Técnica:**

ELISA tipo *sandwich*.

Fundamento:

El ensayo empleado (Calbiochem® Myeloperoxidase ELISA kit) utiliza un anticuerpo monoclonal específico contra un determinante antigénico de la MPO del neutrófilo humana, una IgG producida en ratón, que cubre las paredes de los pocillos de la placa y que captura la MPO de las muestras estándar, y la de las muestras problema. Posteriormente la MPO unida al anticuerpo anti-MPO pegado al pocillo se incuba con un segundo anticuerpo monoclonal de ratón anti-MPO conjugado con peroxidasa de rábano. Se añade entonces el cromógeno o sustrato TMB que se unirá a la peroxidasa provocando una coloración azul. Esta reacción se detiene con el ácido clorhídrico, cambiando el azul por un color amarillo. Se mide entonces la absorbancia a 450 nm, resultando la cantidad de cada muestra directamente proporcional a la intensidad del color. La concentración se mide comparando las muestras con la curva estándar.

Procedimiento:

- 1) Preparar las diluciones de las concentraciones estándar de MPO, del concentrado del conjugado anti-MPO-HRP y de las muestras.
- 2) Dispensar en los pocillos 100 µl de las concentraciones de MPO estándar y de las muestras de lavado nasal, en menos de 15 min.
- 3) Incubar la placa durante 90 min a temperatura ambiente (18-25° C) sobre un agitador orbital a 750 rpm.
- 4) Retirar el contenido de los pocillos y realizar en el lavador automático de placas 5 lavados, añadiendo para cada uno de ellos 300 µl de solución de lavado. Al finalizar colocar la placa boca abajo sobre papel absorbente para eliminar todo el líquido.
- 5) Añadir en cada pocillo 100 µl del conjugado anti-MPO-HRP.
- 6) Incubar 90 min a temperatura ambiente sobre un agitador orbital a 750 rpm.
- 7) Repetir un nuevo lavado tal y como se describe en el punto 4.
- 8) Añadir 100 µl de TMB a cada pocillo.
- 9) Incubar la placa durante 20 min a temperatura ambiente sobre un agitador orbital a 750 rpm.
- 10) Detener la reacción añadiendo 100 µl de la solución de parada en cada pocillo.
- 11) Mezclar durante 30 s mientras el color azul vira a amarillo.
- 12) Leer la absorbancia de cada pocillo a 450 nm.
- 13) Construir la curva estándar con las concentraciones conocidas de MPO y la absorbancia correspondiente y calcular las concentraciones de las muestras.

Características del ensayo:

Solamente debe utilizarse en investigación.

Las muestras de lavado nasal fueron diluidas a 1/2, el resto del procedimiento fue el mismo que el indicado por el fabricante para las muestras de suero o plasma heparinizado.

El fabricante informa de que la concentración de MPO obtenida con este ensayo en sujetos aparentemente normales varía en suero de 63 a 320 ng/ml, en plasma heparinizado oscila de 37 a 124. No aporta datos en otros fluidos corporales.

La sensibilidad es de 0,25 ng/ml. El rango de medida 2,5-40 ng/ml.

Precisión: La precisión intraensayo se determinó repitiendo 20 determinaciones de 4 sueros diferentes en un único ensayo, obteniendo un porcentaje de los coeficientes de variación de 1,7 a 4,9.

3.3.11. Análisis estadístico:

A partir del cuaderno de recogida de datos se elaboró una base de datos que se procesó mediante el paquete estadístico SPSS® versión 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS for Windows. Illinois, USA Inc Chicago 2005) mediante un ordenador personal. En el Anexo 5 se presentan los resultados obtenidos en las variables más importantes, de toda la muestra estudiada, agrupados en sujetos con rinitis y en sujetos control.

Estadística descriptiva

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra a partir de las diferentes variables mediante tablas y gráficos. Las variables cualitativas se expresaron en forma de frecuencias absolutas y relativas (porcentaje, %) y se representaron mediante diagramas de sectores. Para describir las variables cuantitativas se utilizaron la media aritmética (\bar{X}) o la mediana (md), como medidas de tendencia central, y la desviación típica (DE) o el rango intercuartílico (IQR), como medidas de dispersión, dependiendo de la normalidad o no de las distribuciones, que fue valorada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para representar las variables cuantitativas se utilizó el diagrama de caja.

Estadística analítica

Para estudiar la asociación entre una variable independiente dicotómica y una variable dependiente cuantitativa paramétrica se empleó la prueba de la t de Student. En el caso de variables independientes no paramétricas se aplicó la prueba de la U de Mann Whitney o la prueba de las medianas.

Para comparar variables cuantitativas apareadas se utilizó la prueba de la t de Student si eran paramétricas y el test de Wilcoxon si eran no paramétricas.

Las diferencias entre las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de la χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher cuando las condiciones lo requirieron.

Como medidas de efecto de la variable independiente sobre las dependientes, se emplearon las diferencias de medias o medianas, para variables cuantitativas y la razón de prevalencia (RP), para variables categóricas. En ambos casos se estimó su precisión mediante el intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA ESTUDIADA.

Tabla 10: Características generales de la muestra

VARIABLE		Grupo RCI*	Grupo Control	Total	p
		n=43 (52,4%)	n=39 (47,6%)	82	
Edad	\bar{X} (DE)	46,6(12,8)	39,49(12,7)		0,035
	Rango	21-70	21-62		
Sexo	Hombre	17 (39,5%)	11 (28,2%)	28 (34,1%)	0,412
	Mujer	26 (60,5%)	28 (71,8%)	54 (65,8%)	
IMC**	\bar{X} (DE)	26,4(4,3)	25,0(4,3)		0,448
	Rango	19,6-38,5	18,6-34,6		
Lugar residencia	Urbano	35 (81,4%)	28 (71,8%)	63 (76,8%)	0,392
	Residencial	6 (14%)	6 (15,4%)	12 (14,6%)	
	Rural	2 (4,7%)	5 (12,8%)	7 (8,5%)	
Tabaquismo	Fumador	20 (46,5%)	15 (38,5%)	35 (42,7%)	0,508
	No fumador	23 (53,5%)	24 (61,5%)	47 (57,3%)	
Fumadores activos	Sí	13 (30,2%)	14 (35,9%)	27 (32,9%)	0,643
	No	30 (69,8%)	25 (64,1%)	55 (67,1%)	
Índice tabáquico en fumadores activos Paquetes/año	\bar{X} (DE)	41(26,7)	25,5(23,8)		0,256
	Rango	1-82	0,60-68		
Rinitis alérgica por polen (RAP)	Sí	17 (39,5%)	7 (17,9%)	24 (29,3%)	0,051
	No	26 (60,5%)	32 (82,1%)	58 (70,7%)	
Síntomas con humo ambiental de tabaco (SHAT)	Sí	33 (76,7%)	12 (30,8%)	45 (54,8%)	0,001
	No	10 (23,3%)	27 (69,2%)	37 (45,1%)	

* RCI: rinitis crónica idiopática

** IMC: índice de masa corporal

Se estudiaron un total 82 individuos de los cuales 43 fueron incluidos en el grupo de rinitis crónica idiopática (RCI) y 39 en el grupo control. Ambos grupos están balanceados, aunque existe una diferencia significativa con respecto a la edad y con respecto a la presencia de síntomas en presencia de humo ambiental de tabaco.

4.2. EDAD

La edad media fue de 43,2(13,2). El grupo RCI tiene una media de edad superior en 7,09 años a la observada en el grupo control, resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,035$).

4.3. SEXO

De los 82 participantes en el estudio 28 eran varones (34,15%) y 54 (65,85%) mujeres, manteniéndose esta proporción en todos los grupos estudiados.

Comparando los dos grupos, se aprecia en la Tabla 10, que en el grupo rinitis hay 17 (39,5%) hombres y 26 (60,5%) mujeres y en el grupo control 11 (28,2%) varones y 28 mujeres (71,8%). La diferencia no resulta significativa ($p = 0,412$).

4.4. ACTIVIDAD LABORAL

Tabla 11: Actividad laboral y grupo RCI/control

ACTIVIDAD LABORAL	Grupo		Total
	RCI	Control	
Estudiantes	2 (25%)	6 (75%)	8 (9,8%)
Sanidad, docencia	11 (47,8%)	12 (52,2%)	23 (28%)
Militar	3 (75%)	1 (25%)	4 (4,9%)
Trabajo doméstico	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (8,5%)
Administrativos	7 (50%)	7 (50%)	14 (17,1%)
Construcción	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (3,7%)
Comercial	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (8,5%)
Peluquería	2 (66,66%)	1 (33,33%)	3 (3,7%)
Conductores	2 (50%)	2 (50%)	4 (4,9%)
Metal	2 (66,66%)	1 (33,33%)	3 (3,7%)
Jubilados	6 (100%)	0 (0%)	6 (7,3%)
Total	43 (52%)	39 (48%)	82 (100%)

La diferencia entre ambos grupos no resulta estadísticamente significativa, ($p = 0,142$).

4.5. CONCENTRACIÓN DE IgE Sérica Total

4.5.1. Valores descriptivos globales de la IgE total en suero

Tabla 12: Valores descriptivos de la IgE sérica total (kU/l)

n = 82		Ig E (kU/l)
md (IQR)		58,7 (152,7)
Rango		2-3929
Cuartiles	25	21,9
	75	174,5

Más del 75% de las determinaciones de la IgE total en suero se encuentran por debajo del límite superior de la normalidad, 188 kU/l, si bien aparecen valores extremos en 6 casos, correspondientes a cifras de: 3929 kU/l, 3316 kU/l, 1181 kU/l, 1449 kU/l, 967 kU/l y 582 kU/l.

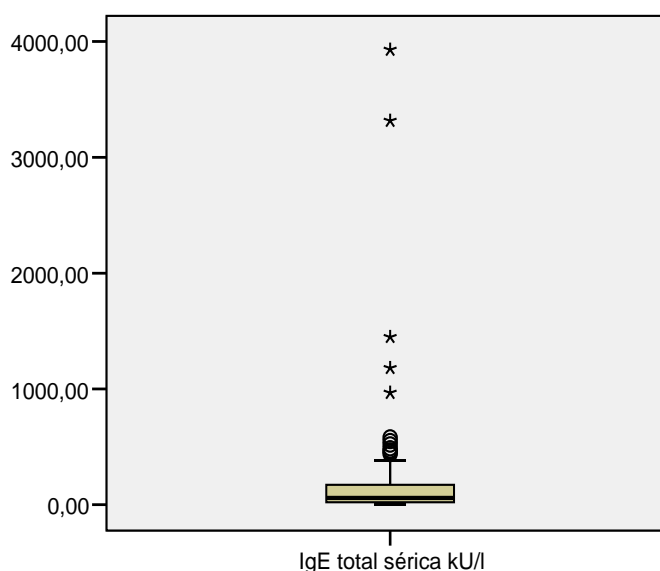


Figura 19: IgE total en suero

4.5.2. Comparación de IgE total en suero en los grupos estudiados

Tabla 13: IgE sérica total [md (IQR)] en los subgrupos de estudio

	Sí	No	p
Rinitis crónica idiopática	83,8 (248,6)	43,8 (121,9)	0,470
Tabaquismo	83,8 (211,4)	43,8 (132,7)	0,264
Rinitis por alergia a polen	97,9 (414,5)	50 (122,9)	0,052
Síntomas con humo tabaco	83,7 (241)	45,6 (115,8)	0,120

Comparando las medianas de la concentración sérica de IgE total en los distintos grupos no se encuentran diferencias significativas, aunque se advierte una tendencia a una mayor concentración en el grupo de personas con rinitis por alergia a polen.

4.6. CONCENTRACIÓN DE ECP EN SUERO

4.6.1. Valores descriptivos globales de ECP en suero

Tabla 14: Valores descriptivos de ECP en suero

n = 82		ECP en suero ($\mu\text{g/l}$)
md (IQR)		12,75 (15,14)
Rango		2,57-58,90
Cuartiles	25	7,95
	75	23,10

El 70% de la muestra tiene valores de la concentración de ECP en suero dentro de la normalidad.

4.6.2. Comparación de ECP en suero en los grupos estudiados

Tabla 15: Md e IQR de la concentración de ECP en suero en los grupos estudiados

	Sí	No	<i>p</i>
Rinitis crónica idiopática	13,30 (15,3)	12 (15,02)	1
Tabaquismo	16,7 (211,4)	11,9 (16,36)	0,044
Rinitis por alergia a polen	17,05 (17,62)	12 (13,43)	0,145
Síntomas con humo tabaco	16,1 (17,05)	12 (12,7)	0,506

Únicamente se encuentra asociación entre la cifra de ECP sérica y el hecho de ser fumador, siendo la diferencia de medianas de 4,8 entre el grupo de fumadores y el grupo de no fumadores ($p = 0,044$).

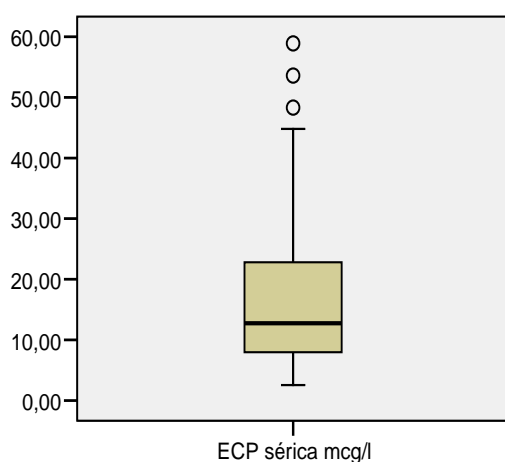


Figura 20: ECP en suero ($\mu\text{g/l}$)

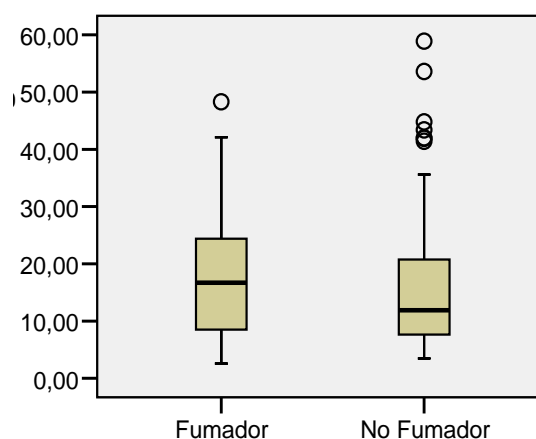


Figura 21: ECP en suero y tabaquismo

4.7. DATOS RELATIVOS A LA RINITIS CRÓNICA IDIOPÁTICA

Según los criterios de inclusión, el grupo de rinitis crónica idiopática quedó formado por 43 pacientes, que corresponden al 52,3% de la muestra estudiada. El grupo control estaba formado por 39 voluntarios, el 47,7% de la muestra.

4.7.1. Grado de rinitis

Tabla 16: Intensidad de la rinitis

n=43	Frecuencia (%)
Leve	12 (27,9%)
Moderada	26 (60,4%)
Grave	5 (11,6%)

De acuerdo con la puntuación asignada, la rinitis crónica idiopática es de grado leve en el 27,9% de los casos, de carácter moderado en el 60,5%, encuadrándose en el grupo de rinitis grave el 11,6% de los casos (Tabla 16).

4.7.2. Calidad de vida

Los valores descriptivos de la puntuación obtenida en los cuestionarios RQLQ quedan reflejados en la tabla 17.

Tabla 17: Valores descriptivos RQLQ

GRUPO	n	Md (RIQ)
Rinitis crónica idiopática	43	1,52 (2,09)
Control	39	0,0 (0,035)

La diferencia de las medianas entre el grupo rinitis crónica idiopática y el grupo control, con respecto a la calidad de vida resulta estadísticamente significativa ($p = 0,001$).

4.8. DATOS RELATIVOS AL CONSUMO DE TABACO

Tabla 18: Hábito tabáquico

GRUPO	Frecuencia (%)
Fumador	27 (32,9%)
No fumador	33 (40,2%)
Exfumador	14 (17,1%)
Fumador Pasivo	8 (9,8%)
Total	82 (100%)

De los 82 participantes, en el momento del estudio, 27 eran fumadores, 33 no habían fumado nunca, 14 eran exfumadores desde hacía mas de 1 año y 8 personas eran

fumadores pasivos al estar expuestas al humo del tabaco durante mas de 8 horas al día, bien en el domicilio, en el lugar de trabajo o de ocio.

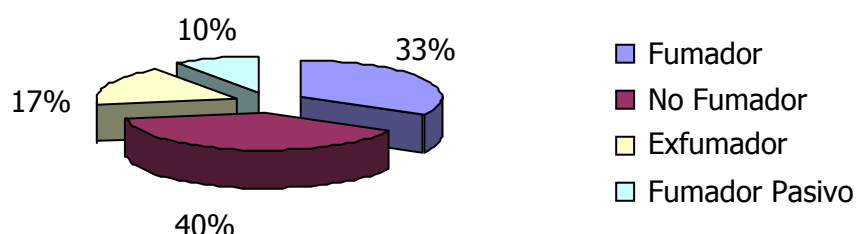


Figura 22: Distribución de la muestra según el consumo de tabaco

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con rinitis crónica idiopática y control con respecto al tabaquismo ni al índice tabáquico (Tabla 10).

4.8.1. Características del grupo fumadores activos

Tabla 19: Tabaquismo en fumadores activos

n=27	\bar{X} (DE)	Rango
Inicio tabaquismo	16,48 (4,17)	10-31
Años fumando	31,15 (15)	2-55
Índice tabáquico	33,02 (26)	0,60-82

El grado de tabaquismo entre los fumadores activos resultó ser **leve** en 6 casos (22,2%), **moderado** en 2 (7,4%) e **intenso** en 25 (70,4).

4.8.2. Características del tabaquismo en los exfumadores

Tabla 20: Tabaquismo en exfumadores

n=14	\bar{X} (DE)	Rango
Edad inicio	16,71 (2,7)	10-22
Años fumando	17,14 (6,43)	9-30
Años sin fumar	15,29 (8,31)	3-37
Índice tabáquico	17,2 (14,23)	1,5-52,5

Como se observa en la tabla 20, el tiempo mínimo registrado en la condición de exfumador fue de tres años.

4.8.3. Datos acerca de los fumadores pasivos

En la tabla 21 se exponen las características de los fumadores pasivos de la muestra.

Tabla 21: Características de los fumadores pasivos

Id	Sexo	E	AE	Lugar exp	Grupo	CP	SHAT	PNT	PCT	IgE tab
598	Mujer	21	20	Dom y lab	Rinitis	Si	Nasofaringe	Pos	Pos	6,81
626	Mujer	41	5	Laboral	Rinitis	Si	Nasofaringe	Pos	Neg	<0,35
633	Varón	53	3	Laboral	Rinitis	No	Nasobronquial	Pos	Neg	<0,35
671	Varón	37	8	Dom y ocio	Rinitis	No	Nasales	Pos	Neg	<0,35
678	Varón	43	10	Laboral	Rinitis	Si	Nasales	Pos	Neg	<0,35
622	Mujer	39	9	Ocio	Rinitis	Si	Nasofaringe	Neg	Neg	<0,35
675	Varón	41	11	Dom y lab	Rinitis	Si	No	Neg	Neg	<0,35
661	Mujer	21	21	Domicilio	Control	No	No	Neg	Neg	<0,35

Id: número de identificación en la base de datos; E: edad; AE: años de exposición; Lugar exp: lugar el el que sucede la exposición al humo. Dom: domicilio. Lab: lugar de trabajo. SHAT: síntomas con humo ambiental tabaco; PNT: resultado provocación nasal con extracto de tabaco; PCT: prueba cutánea con extracto de tabaco; IgE tab: concentración de IgE a tabaco en suero (kU/l); Pos: positiva; Neg: negativa.

De los 8 participantes integrados en este grupo, con edad media de 37 años, 7 padecían rinitis crónica y uno pertenecía al grupo control. De los 8, 6 referían presentar síntomas con el humo del tabaco, al que estaban expuestos entre 40 y 70 horas por semana, principalmente en el lugar de trabajo, pero también en el domicilio y en ambientes de ocio, durante una media de 14,7 años.

Grupos de estudio según el hábito tabáquico

Agrupando los fumadores activos y pasivos se obtiene el número definitivo de las personas consideradas en este trabajo como fumadores. Sumando los voluntarios que no han fumado nunca con los exfumadores que abandonaron el hábito hace más de un año, se llega al número de participantes considerados no fumadores de la muestra estudiada, como queda reflejado en la tabla 22.

Tabla 22: Distribución del tabaquismo en el estudio

TABAQUISMO	Frecuencia (%)
Fumadores: Fumadores activos + fumadores pasivos	35 (42,7%)
No fumadores: Nunca fumadores + exfumadores>1año	47 (57,3%)
Total	82 (100%)

4.9. RINITIS ALÉRGICA POR SENSIBILIZACIÓN A POLEN (RAP)

Como se aprecia en la tabla 23, algo menos de un tercio de la muestra estudiada padecía rinitis estacional por sensibilización a algún tipo de polen.

Tabla 23: Rinitis alérgica por polen

	Frecuencia (%)
Sí	24 (29,3%)
No	58 (70,7%)
Total	82 (100%)

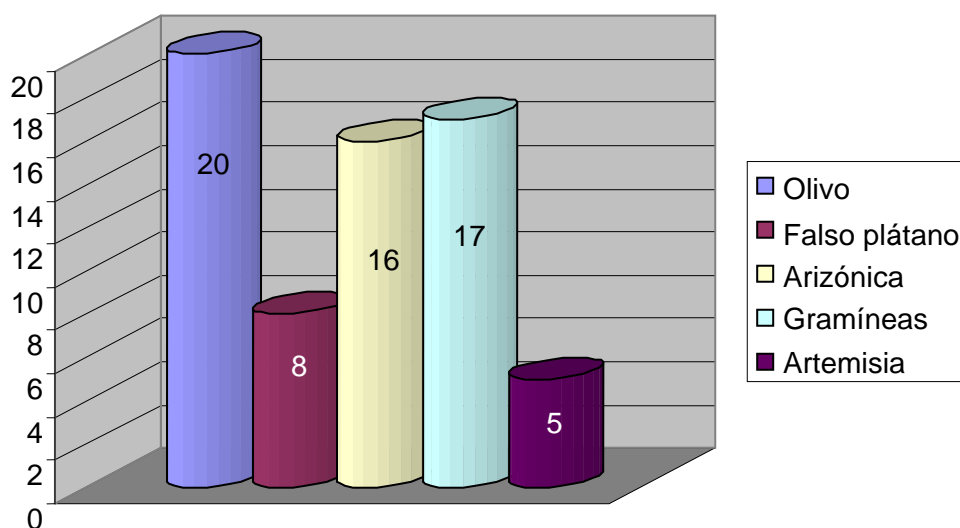
4.9.1. Resultado de las pruebas cutáneas con extracto de pólenes

Se ha analizado el resultado positivo o negativo de las pruebas cutáneas con extracto de polen de olivo, falso plátano, arizónica, gramíneas y artemisia (Figura 22). El grupo gramíneas incluye el resultado positivo de cualquiera de las 4 gramíneas estudiadas, *Cynodon dactylon*, *Lolium perenne*, *Phragmites communis* y *Secale cereale*.

Tabla 24: Pruebas positivas en el grupo de RAP

POLEN	Frecuencia (%)
Olivo	20 (83,3%)
Falso plátano	8 (33,3%)
Arizónica	16 (66,6%)
Gramíneas	17 (70,8%)
Artemisia	5 (20,8%)

Únicamente uno de los casos era monosensible, a polen de olivo, los 23 sujetos restantes eran polisensibilizados.

**Figura 23: Pruebas cutáneas positivas en sujetos con rinitis alérgica a polen**

4.9.2. Resultado de las pruebas cutáneas con extracto de látex

Se obtuvo prueba positiva con látex en 3 de los 24 pacientes con rinitis alérgica por sensibilización a polen, que corresponden al 12,5% de los casos de RAP. Dos casos eran sensibles a todos los pólenes y el tercero a todos excepto a polen de falso plátano y artemisia.

4.10. SÍNTOMAS EN PRESENCIA DE HUMO AMBIENTAL DE TABACO

Tabla 25: Frecuencia de síntomas con el humo ambiental de tabaco (SHAT).

	Frecuencia (%)
Participantes con SHAT	45 (54,9%)
Participantes sin SHAT	37 (45,1%)
Total	82 (100%)

De los 82 sujetos estudiados, más de la mitad decían presentar molestias en presencia del humo del tabaco. En las tablas siguientes se describen los síntomas referidos por los participantes, según su pertenencia a los grupos estudiados, rinitis crónica idiopática, tabaquismo y rinitis por sensibilización a polen.

Tabla 26: Descripción de los SHAT en grupos RCI y control

	Nasales*	Faríngeos**	Laríngeos***	Bronquiales****
Rinitis	20/43 (46,5%)	18/43 (41,8%)	1/43 (2,3%)	13/43 (30,2%)
Control	5/39 (12,8%)	5/39 (12,8%)	2/39 (5,1%)	5/39 (12,8%)

* Picor, hidrorrea, estornudos, congestión.

** Picor, escozor, carraspeo, tos.

*** Afonía, disfonía.

**** Expectoración, opresión torácica, disnea, sibilancias.

Como se aprecia en la tabla 26, las molestias más descritas son las faringo-nasales, en más del 40% de los casos, seguidas por las bronquiales que aparecen en casi un tercio de la muestra con rinitis crónica idiopática mientras que los síntomas referidos por el grupo control son inferiores al 13% en todos los grupos de síntomas.

Tabla 27: Descripción de los SHAT en fumadores y no fumadores

	Nasales	Faríngeos	Laríngeos	Bronquiales
Fumadores	12/35 (34,2%)	8/35 (22,8%)	1/35 (2,8%)	7/35 (20%)
No fumadores	13/47 (27,6%)	27/47 (57,4%)	2/47 (4,2%)	11/47 (23,4%)

Como puede observarse en la tabla 27, entre los no fumadores los síntomas faríngeos afectan a casi el 60% de la muestra, seguidos por las molestias nasales y bronquiales, con la mitad de frecuencia mientras que los síntomas laríngeos son escasos. En el grupo que fuma los síntomas más frecuentes son los nasales seguidos, casi con la misma cifra, por las molestias faríngeas y bronquiales, siendo las laríngeas igualmente escasas.

Tabla 28: Descripción de los SHAT en los grupos con y sin rinitis por alergia a polen

	Nasales	Faríngeos	Laríngeos	Bronquiales
RAP	11/24 (45,8%)	10/24 (41,6%)	0/24 (0%)	7/24 (20%)
No RAP	14/58 (24%)	13/58 (22,4%)	3/58 (4,2%)	11/58 (5,1%)

Como se ve en la tabla 28, entre los pacientes con rinitis de etiología polínica los síntomas nasales son referidos por casi la mitad del grupo, seguidos de las molestias de garganta en más del 40%, mientras que solo el 20% se queja de síntomas bronquiales. Entre los voluntarios sin alergia a polen los síntomas nasales y faríngeos se reducen a la mitad siendo escasos los bronquiales y los laríngeos.

4.11. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES

4.11.1. Rinitis crónica idiopática y tabaquismo

Tabla 29: Rinitis crónica idiopática y tabaquismo

Grupo	Tabaquismo		Total
	Fumador	No Fumador	
RCI	20 (46,5%)	23 (53,5%)	43 (100%)
Control	15(38,5%)	24 (61,5%)	39 (100%)
Total	35 (42,7%)	47 (57,3%)	82 (100%)

En la muestra estudiada no se encuentra asociación entre el hecho de padecer rinitis crónica idiopática y el de ser fumador ($p = 0,508$)

4.11.2. Rinitis crónica idiopática y rinitis por alergia a polen

Tabla 30: Rinitis crónica idiopática y rinitis por alergia a polen

Grupo	Rinitis por alergia a polen		Total
	Sí	No	
RCI	17 (39,5%)	26 (60,5%)	43 (100%)
Control	7 (17,9%)	32 (82,1%)	39 (100%)
Total	24 (29,3%)	58 (70,7%)	82 (100%)

No se comprueba relación entre padecer rinitis crónica idiopática y rinitis por alergia a polen ($p = 0,051$).

4.11.3. Rinitis crónica idiopática y síntomas con humo ambiental del tabaco

Tabla 31: Relación entre la RCI y presentar SHAT

Grupo	SHAT		Total
	Si	No	
Rinitis crónica	33 (76,7%)	10 (23,3%)	43 (100,0%)
Control	12 (30,8%)	27 (69,2%)	39 (100,0%)
Total	45 (54,9%)	37 (45,1%)	82 (100%)

Los pacientes con rinitis crónica idiopática tienen un riesgo de sufrir molestias con el humo del tabaco 2,5 veces superior al grupo control, con un IC95% de 1,5 a 4,1 ($p = 0,001$).

4.11.4. Tabaquismo y rinitis por alergia a polen

Tabla 32: Relación entre tabaquismo y rinitis por alergia a polen

Tabaquismo	Clínica alergia polen		Total
	Si	No	
Fumador	11 (31,4%)	24 (68,6%)	35 (100%)
No Fumador	13 (27,7%)	34 (72,3%)	47 (100%)
Total	24 (29,3%)	58 (70,7%)	82 (100%)

No se encuentra relación entre el tabaquismo y padecer rinitis por alergia a polen ($p = 0,808$).

4.11.5. Tabaquismo y síntomas con el humo ambiental del tabaco

Tabla 33: Relación entre tabaquismo y presentar SHAT

Tabaquismo	SHAT		Total
	Si	No	
Fumador	18 (51,4%)	17 (48,6%)	35 (100%)
No Fumador	27 (57,4%)	20 (42,6%)	47 (100%)
Total	45 (54,9%)	37 (45,1%)	82 100,0%

La comparación entre ser fumador y presentar síntomas en presencia de humo del tabaco no arroja diferencia significativa ($p = 0,657$).

4.11.6. Rinitis por alergia a polen y SHAT

Tabla 34: Relación entre padecer rinitis por alergia al polen y presentar SHAT

Rinitis por alergia polen	SHAT		Total
	Si	No	
Si	18 (75%)	6 (25%)	24 (100%)
No	27 (46,6%)	31 (53,4%)	58 (100%)
Total	45 (54,9%)	37 (45,1%)	82 (100%)

Los pacientes con rinitis por alergia a polen tienen un riesgo 1,6 veces superior que los no polínicos de presentar síntomas con el humo del tabaco, con un IC95% de 1,1 a 2,3 ($p = 0,027$).

4.12. CAPACIDAD DEL EXTRACTO DE TABACO PARA GENERAR INFLAMACIÓN EN LA MUCOSA NASAL

Tras la realización de la prueba de exposición con extracto de hoja de tabaco a los 82 sujetos de la muestra se obtienen los datos que aparecen en la tabla 35.

Tabla 35: Resultado global de la provocación nasal

Provocación nasal	Positiva	Negativa
n=82	32 (39%)	50 (61%)

De las 82 pruebas de provocación nasal realizadas han resultado positivas 32, que corresponden al 39% del total de la muestra estudiada.

4.12.1. Resultado de la provocación y rinitis crónica idiopática.

En la siguiente tabla se exponen los resultados obtenidos en la provocación con extracto de tabaco en el grupo de participantes con rinitis crónica y los encontrados en el grupo control (Figura 23).

Tabla 36: Resultado provocación nasal y grupo RCI/control

Grupo	Provocación nasal		Total
	Positiva	Negativa	
Rinitis	25 (58,1%)	18 (41,9%)	43 (100%)
Control	7 (17,9%)	32 (82,1%)	39 (100%)
Total	32 (39,0%)	50 (61,0%)	82 (100%)

Las personas con rinitis crónica tienen un riesgo de presentar una provocación nasal positiva con extracto de tabaco 3,2 veces superior a las que pertenecen al grupo control, con un intervalo de confianza del 95% de 1,6 a 6,6 ($p = 0,001$).

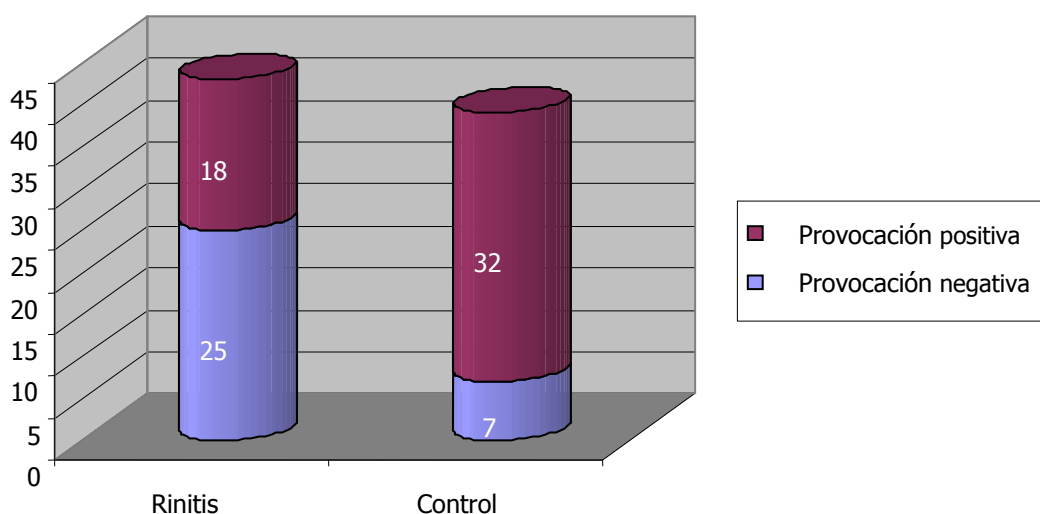


Figura 24: Distribución del resultado de la provocación en los grupos rinitis y control

4.12.2. Resultado de la provocación y tabaquismo

Los resultados de la provocación nasal en función del tabaquismo se exponen en la tabla 37.

Tabla 37: Resultado provocación nasal y tabaquismo

Tabaquismo	Provocación nasal		Total
	Positiva	Negativa	
Fumador	15 (42,9%)	20 (57,1%)	35 (100,0%)
No Fumador	17 (36,2%)	30 (63,8%)	47 (100,0%)
Total	32 (39,0%)	50 (61,0%)	82 (100,0%)

No se ha encontrado asociación entre el resultado de la prueba de exposición y el tabaquismo ($p = 0,648$).

4.12.3. Resultado de la provocación y rinitis por sensibilización a polen

Tabla 38: Provocación nasal y rinitis por alergia a polen

Rinitis por alergia polen	Provocación nasal		Total
	Positiva	Negativa	
Si	14 (58,3%)	10 (41,7%)	24 (100%)
No	18 (31%)	40 (69%)	58 (100%)
Total	32 (39%)	50 (61%)	82 (100%)

Las personas que padecen rinitis por sensibilización a polen presentan un riesgo 1,8 veces mayor de presentar positividad a la provocación nasal con extracto de tabaco que las que no la padecen, con un intervalo de confianza del 95% de 1,1 a 3,1 ($p = 0,021$).

Tras comparar el resultado de la provocación nasal con los resultados de las pruebas cutáneas a polen de olivo, platanero, arizónica, gramíneas, artemisia y látex en el grupo que presenta rinitis por alergia a polen no se obtiene significación estadística en ninguno de los casos.

4.12.4. Resultado de la provocación nasal y SHAT

Tabla 39: Provocación nasal y SHAT

SHAT	Provocación Nasal		Total
	Si	No	
Positiva	22 (48,9%)	23 (51,1%)	55 (100%)
Negativa	10 (27%)	27 (73%)	37 (100%)
Total	32 (39%)	50 (61%)	82 (100%)

El resultado de esta comparación no es estadísticamente significativo ($p = 0,680$).

4.13. UTILIDAD DE LA MEDIDA DE ALBÚMINA EN LAVADO NASAL (LN) PARA EVALUAR LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN

4.13.1. Valores descriptivos globales de la concentración de albúmina

Tabla 40: Valores descriptivos de albúmina en lavado nasal (mg/l)

n=82		Albúmina basal	Albúmina postprovocación
\bar{X} (DE)		4,5 (7,1)	4,9 (7,5)
md (RIQ)		1,8 (2,81)	1,8 (3,05)
Cuartiles	25	1,7	1,7
	75	4,5	4,6
Rango		1,67-58,50	1,67-46,50

La diferencia de medianas no es estadísticamente significativa ($p = 0,493$)

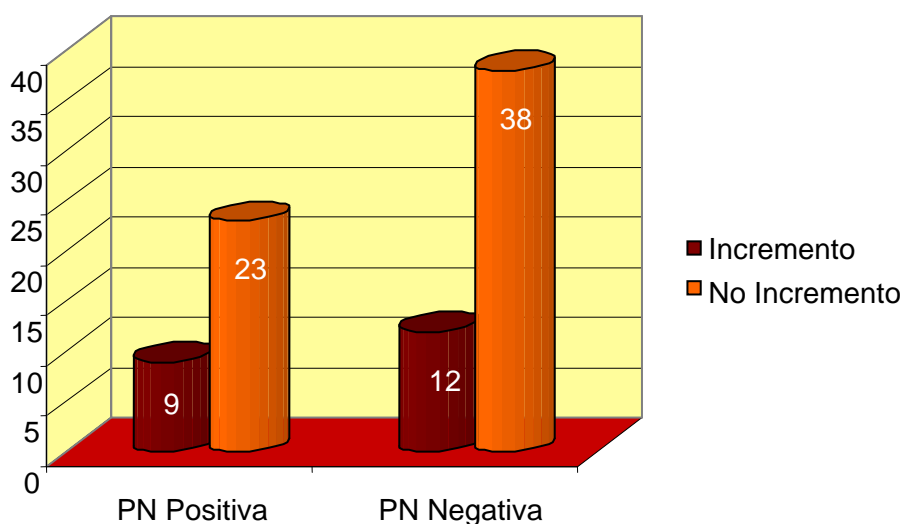
4.13.2. Concentración de albúmina y resultado de la provocación nasal

En la tabla 41 se exponen los casos en los que hubo o no incremento en el porcentaje de la diferencia en la concentración de la albúmina determinada antes y después de la prueba de provocación con el extracto de tabaco.

Tabla 41: Variación en la concentración de albúmina y resultado de la provocación

Provocación Nasal	% Diferencia [albúmina]		Total
	Incremento	No incremento	
Positiva	9 (28,1%)	23 (71,9%)	32 (100%)
Negativa	12 (24%)	38 (76%)	50 (100%)
Total	21 (25,6%)	61 (74,4%)	82 (100%)

No se encuentra asociación entre la diferencia en la concentración de albúmina en el lavado nasal previo y posterior a la prueba de provocación y el resultado de la misma ($p = 0,796$).

**Figura 25: Incremento de albúmina según el resultado de la provocación**

4.13.3. Cambios en la concentración de albúmina en los distintos grupos

Se analizó el incremento en la concentración de albúmina con respecto al resultado de la provocación nasal en los distintos grupos de estudio sin encontrar significación estadística en ninguna de las comparaciones realizadas, como puede verse en la tabla 42.

Tabla 42: Comportamiento de la albúmina en los subgrupos estudiados

GRUPOS COMPARADOS	<i>p</i>
RCI/Control	1
Fumador/No fumador	0,200
Rinitis alergia polen/No RAP	0,782
SHAT/No SHAT	0,458

4.14. ESTUDIO DEL MECANISMO IgE DEPENDIENTE EN LA INFLAMACIÓN NASAL POR EXTRACTO DE TABACO

4.14.1. Prueba cutánea (PC) a tabaco

Resultado global

Tabla 43: Resultado de la prueba cutánea con extracto de tabaco

Prueba cutánea tabaco	Frecuencia (%)
Positiva	5 (6,1%)
Negativa	77 (93,9%)
Total	82 (100%)

La prueba intraepidérmica con extracto de hoja de tabaco ha resultado positiva en 5 de los 82 casos, suponiendo el 6,1% del total de la muestra estudiada.

Relación con la provocación nasal (PN)

Tabla 44: Prueba cutánea a tabaco y resultado de la provocación nasal

Provocación Nasal	PC tabaco		Total
	Positiva	Negativa	
Positiva	3 (9,37%)	29 (90,63)	32 (100%)
Negativa	2 (4%)	48 (96%)	50 (100%)
Total	5 (6,1%)	77 (93,9)	82 (100%)

Al comparar el resultado de la prueba de provocación con el resultado de la prueba cutánea con extracto de hoja fresca de tabaco no se encuentra significación estadística ($p = 0,374$).

Prueba cutánea a tabaco en los distintos grupos de estudio

Tabla 45: Prueba cutánea a tabaco y grupo rinitis crónica idiopática

Grupo	Prueba cutánea a tabaco		Total
	Positiva	Negativa	
Rinitis	2 (4,65%)	41 (95,35%)	43 (100%)
Control	3 (7,69%)	36 (92,31%)	39 (100%)
Total	5 (6,1%)	77 (93,9%)	82 (100%)

($p = 0,665$)

Tabla 46: Prueba cutánea a tabaco y tabaquismo

Tabaquismo	Prueba cutánea a tabaco		Total
	Positiva	Negativa	
Fumador	4 (11,42%)	31 (88,58%)	35 (100%)
No Fumador	1 (2,12%)	46 (97,88%)	47 (100%)
Total	5 (6,1%)	77 (93,9%)	82 (100%)

($p = 0,158$)

Tabla 47: Prueba cutánea a tabaco y rinitis por alergia a polen (RAP)

Rinitis por alergia polen	Prueba cutánea a tabaco		Total
	Positiva	Negativa	
Si	3 (12,5%)	21 (87,5%)	24 (100%)
No	2 (3,44%)	56 (96,56%)	58 (100%)
Total	5 (6,1%)	77 (93,9%)	82 (100%)

($p = 0,147$)

Tabla 48: Prueba cutánea a tabaco y síntomas con humo

SHAT	Prueba cutánea a tabaco		Total
	Positiva	Negativa	
Sí	3 (6,7%)	42 (93,3%)	45 (100%)
No	2 (5,4%)	35 (94,6%)	37 (100%)
Total	5 (6,1%)	77 (93,9%)	82 (100%)

($p = 1$)

No se ha encontrado significación estadística al comparar el resultado de la prueba cutánea a tabaco en ninguno de los grupos de estudio establecidos.

4.14.2. IgE específica a hoja de tabaco

IgE sérica a tabaco. Valores descriptivos y provocación nasal

La determinación de IgE específica a hoja de tabaco medida en el suero de los individuos de la muestra ha resultado positiva en cuatro casos (4,87%), que corresponden a 6,81 kU/l, 4,17 kU/l, 0,71 kU/l y 0,64 kU/l, siendo indetectable, es decir <0,35 kU/l en los 78 casos restantes.

Tabla 49: Valores descriptivos de las determinaciones de IgE a tabaco en suero

n=82	IgE tabaco<0,35 kU/I	78 (95,1%)
	IgE tabaco>0,35 kU/I	4 (4,9%)
Valores descriptivos de los 4 casos positivos		
\bar{X} (DE)	3,10(2,96)	
Mediana	2,48	
Rango	0,64-6,81	

Tabla 50: IgE tabaco en suero y resultado provocación

Provocación nasal	IgE tabaco suero		Total
	Positiva	Negativa	
Positiva	3 (9,4%)	29 (90,6%)	32 (100%)
Negativa	1 (2%)	49 (98%)	50 100,0%
Total	4 (4,9%)	78 (95,1%)	82(100%)

No se encuentra significación estadística al comparar los resultados obtenidos en la provocación nasal con la presencia de IgE a tabaco en suero ($p = 0,294$).

IgE sérica a tabaco en los distintos grupos de estudio

Tabla 51: IgE específica a tabaco en suero y grupo rinitis crónica idiopática

Grupo	IgE tabaco en suero		Total
	Positiva	Negativa	
Rinitis crónica	3 (7%)	40 (93%)	43 (100%)
Control	1 (2,6%)	38 (97,4%)	39 (100%)
Total	4 (4,9%)	78 (95,1%)	82 (100%)

La diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p = 0,617$).

Tabla 52: IgE específica a tabaco en suero y tabaquismo

Tabaquismo	IgE tabaco en suero		Total
	Positiva	Negativa	
Fumador	1 (2,9%)	34 (97,1%)	35 (100%)
No Fumador	3 (6,4%)	44 (93,6%)	47 (100%)
Total	4 (4,9%)	78 (95,1%)	82 (100%)

Sin significación estadística ($p = 0,632$).

Tabla 53: IgE específica a tabaco en suero y clínica polen

Rinitis por alergia polen	IgE tabaco en suero		Total
	Positiva	Negativa	
Sí	4 (16,7%)	20 (83,3%)	24 (100%)
No	0 (0%)	58 (100%)	58 (100%)
Total	4 (4,9%)	78 (95,1%)	82 (100%)

El hecho de presentar rinitis por alergia a polen se asocia con la presencia de IgE específica a tabaco en suero ($p = 0,006$). No es posible calcular el efecto ni el intervalo de confianza por no haber encontrado pacientes sin rinitis de etiología polínica y con IgE a tabaco en suero.

Tabla 54: IgE sérica a tabaco y SHAT

SHAT	Positiva	Negativa	Total
Si	3 (6,7%)	42 (93,3%)	45 (100%)
No	1 (2,7%)	36 (97,3%)	37 (100%)
Total	4 (4,9%)	78 (95,1%)	82 (100%)

La diferencia no alcanza significación estadística ($p = 0,623$)

IgE a hoja de tabaco en lavado nasal

Todas las determinaciones de IgE específica frente a extracto de tabaco realizadas en el lavado nasal han resultado indetectables, es decir inferiores a 0,35 kU/l, tanto en los lavados previos a la prueba de provocación como los obtenidos tras la realización de la misma.

4.14.3. IgE total en lavado nasal

Resultado global

La IgE total fue detectada en todas las muestras de lavado nasal recogidas.

Tabla 55: Valores descriptivos de la IgE total en lavado nasal (kU/l)

n=82	IgE total LNB*	IgE total LNP**
\bar{X} (DE)	5,27 (0,94)	5,22 (0,75)
Rango	3,69-9,59	3,60-7,78

*LNB: Lavado nasal basal

**LNP: Lavado nasal postprovocación

No se encuentra en la muestra estudiada, diferencia estadísticamente significativa entre los valores de la IgE total en lavado nasal antes y después de la provocación nasal con extracto de tabaco ($p = 0,563$).

Relación entre la IgE total en lavado nasal (LN) y provocación**Tabla 56: IgE total (kU/l) en lavado nasal (LN) y resultado de la provocación**

Provocación nasal	[IgE total], \bar{X} (DE)		<i>p</i>
Positiva n=32	LN Basal	5,36 (0,75)	0,531
	LN Post	5,28 (0,69)	
Negativa n=50	LN Basal	5,22 (1,05)	0,592
	LN Post	5,19 (0,79)	

En la tabla 56 se registra la comparación entre los resultados obtenidos en la concentración de IgE total en el lavado nasal, antes y después de la provocación con respecto al resultado de la prueba de exposición, siendo las diferencias no significativas ($p = 0,531$ y $p = 0,592$).

Comportamiento de la IgE total en el LN en los grupos estudiados**Tabla 57: IgE total (kU/l) en LN y rinitis crónica idiopática**

Grupo	[IgE total], \bar{X} (DE)		<i>p</i>
Rinitis crónica n=43	LN Basal	5,38(1,02)	0,306
	LN Post	5,44(0,84)	
Control n=39	LN Basal	5,16(0,84)	0,005
	LN Post	4,98(0,57)	

Tabla 58: IgE total (kU/l) en LN y tabaquismo

Tabaquismo	[IgE total], \bar{X} (DE)		<i>p</i>
Sí n=35	LNB	5,22 (1,12)	0,669
	LNP	5,15 (0,76)	
No n=47	LNB	5,31 (0,80)	0,429
	LNP	5,28 (0,75)	

Tabla 59: IgE total (kU/l) en LN y rinitis por alergia a polen

Rinitis por alergia a polen	[IgE total], \bar{X} (DE)		<i>p</i>
Sí n=24	LN Basal	5,52 (1,08)	0,134
	LN Post	5,38 (0,86)	
No n=58	LN Basal	5,17 (0,87)	0,230
	LN Post	5,16 (0,70)	

Tabla 60: IgE total (kU/l) en LN y síntomas con el humo de tabaco

SHAT	[IgE total], \bar{X} (DE)		p
Sí n=45	LN Basal	5,40 (0,81)	0,191
	LN Post	5,39 (0,77)	
No n=37	LN Basal	5,12 (1,08)	0,026
	LN Post	5,02 (0,69)	

Analizando la diferencia de IgE en lavado nasal antes y después de la provocación en todos los grupos de estudio se comprueba que no existe significación estadística en ninguno de los casos. Las diferencias estadísticamente significativas encontradas en las tablas 57 y 60 carecen de relevancia clínica.

4.15. PARTICIPACIÓN DEL EOSINÓFILO EN LA INFLAMACIÓN NASAL PROVOCADA POR EL EXTRACTO DE TABACO.

4.15.1. ECP en lavado nasal. Valores descriptivos.

La cifra de ECP estaba por debajo del límite de detección de 2 µg/ml, en 64 de los lavados basales y en 62 de los lavados realizados después de la prueba de exposición, del total de 82 recogidos antes y después de la citada prueba (Tabla 61).

Los valores descriptivos de los casos en los que se detectó ECP en lavado nasal se reflejan en la tabla 62.

Tabla 61: Resultados de ECP en lavado nasal (LN)

	ECP<2 µg/l	ECP>2 µg/l	Total
LN Basal	64 (78%)	18 (22%)	82 (100%)
LN Posterior	62 (75,6%)	20 (24,4%)	82 (100%)

Tabla 62: Valores descriptivos de la concentración de ECP en lavado nasal >2µg/l

	ECP>2µg/l en LNB	ECP>2µg/l en LNP
n	20	20
\bar{X} (DE)	4,97 (4,13)	5,02 (3,51)
md (IQR)	3,34 (2,98)	3,72 (2,87)
Rango	2,08-17,3	2,23-14,7

Comparando la diferencia entre las medianas de la concentración de ECP encontrada en el lavado nasal basal y tras la provocación no se encuentra significación estadística ($p = 0,616$).

4.15.2. Variación en la concentración de ECP y provocación nasal

Los resultados de la comparación efectuada entre la determinación de la proteína catiónica del eosinófilo en el lavado nasal (LN), expresados como el incremento o no incremento de la misma tras la prueba de provocación, y el resultado de la citada prueba de exposición quedan reflejados en la tabla 63:

Tabla 63: Porcentaje de la diferencia de ECP y resultado de la provocación

Provocación nasal	% de la diferencia de [ECP] en LN		Total
	Incremento ECP	No incremento	
Positiva	8 (25%)	24 (75%)	32 (100%)
Negativa	5 (10%)	45 (90%)	50 (100%)
Total	13 (15,9%)	69 (84,1%)	82 (100%)

No se encuentra relación entre la diferencia de concentración de ECP antes y después de la prueba de exposición con respecto al resultado de la prueba de provocación ($p = 0,119$).

4.16. PARTICIPACIÓN DEL MASTOCITO EN LA INFLAMACIÓN NASAL PROVOCADA POR EL EXTRACTO DE TABACO

4.16.1. Triptasa en lavado nasal. Valores descriptivos

La concentración de triptasa en el lavado nasal basal ha resultado indetectable, con valores inferiores a 1 $\mu\text{g/l}$, en todos los casos menos en uno en el que se midió 2,32 $\mu\text{g/l}$, siendo la cifra obtenida en el lavado posterior del mismo sujeto de 1,32 $\mu\text{g/ml}$ (Tabla 64).

Tabla 64: Resultados de la concentración de triptasa en lavado nasal

	Triptasa <1 $\mu\text{g/l}$	Triptasa >1 $\mu\text{g/l}$	Total
LN Basal	81 (98,78%)	1 (1,22%)	82 (100%)
LN Posterior	78 (95,12%)	4 (4,88%)	82 (100%)

En las determinaciones correspondientes a los lavados tras la prueba de exposición, se obtuvieron cifras detectables en 4 casos. Estos datos se pueden observar en la tabla 65.

Tabla 65: Valores de triptasa ($\mu\text{g/l}$) en lavado nasal postprovocación

n=4	Triptasa >1 $\mu\text{g/l}$ en LNP
Valores	1,22 1,37 1,69 2,59
\bar{X} (DE)	1,72 (0,61)
md (IQR)	1,53 (1,11)
Rango	1,22-2,59

4.16.2. Variación de la concentración de triptasa y provocación nasal

Tabla 66: Incremento de triptasa en los lavados y resultado de la provocación

Provocación nasal	% diferencia [triptasa] en LN		Total
	Incremento	No incremento	
Positiva	2 (6,3%)	30 (93,8%)	32 (100%)
Negativa	2 (4%)	48 (96%)	50 (100%)
Total	4 (4,9%)	78 (95,1%)	82 (100%)

La comparación entre el incremento de triptasa y el resultado de la provocación nasal no alcanza significación estadística ($p = 0,641$).

4.16.3. Características de los casos en los que se detectó triptasa en el LN

Tabla 67: Casos con hallazgo de triptasa en LN, variables independientes, control, provocación y otras

Id	S	Grupo	Tabaco	RAP	SHAT	Trip b	Tript p	PN	sECP	slgEt
612	Varón	Rinitis	No fum	Sí	No	<1	1,28	+	11,30	30,7
632	Mujer	Rinitis	Fumador	No	Sí	<1	1,69	-	37,60	158
643	Mujer	Rinitis	No fum	No	Sí	<1	2,59	-	9,44	70,4
645	Varón	Rinitis	No fum	Sí	Sí	<1	1,22	+	12,60	3929
671	Mujer	Rinitis	Fum pas	No	Sí	2,32	1,37	+	48,30	40,7

ID: Identificación. S: Sexo. RAP: Rinitis por sensibilización a polen. SHAT: Síntomas con el humo ambiental del tabaco. Trip b: Triptasa basal en $\mu\text{g/l}$. Tript p: Triptasa en lavado posterior a la provocación en $\mu\text{g/l}$. sECP: Concentración sérica de ECP en $\mu\text{g/l}$. slgEt: Concentración sérica de IgE total en kU/l. PN: Resultado de la provocación nasal con extracto de tabaco.

Tabla 68: Casos con triptasa en lavado nasal, albúmina y marcadores celulares

Id	Δ alb	Δ IgEt	Δ ECP	Δ Trip	Δ MPO	PN	PCT	slgEta	sECP	slgEt
612	Sí	No	Sí	Sí	Sí	+	-	0,64	11,30	30,7
632	No	Sí	No	Sí	Sí	-	-	<0,35	37,60	158
643	Sí	No	No	Sí	Sí	-	-	<0,35	9,44	70,4
645	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	+	-	4,17	12,60	3929
671	No	No	No	No	No	+	-	<0,35	48,30	40,7

Δ alb: Incremento de albúmina. Δ IgEt: Incremento de IgE total. Δ ECP: Incremento de ECP. Δ Trip: Incremento de triptasa. Δ MPO: Incremento de MPO del neutrófilo. PN: Resultado de la provocación nasal con extracto de tabaco. slgEt: Concentración de IgE a tabaco en suero en kU/l. sECP: Concentración sérica de ECP en $\mu\text{g/l}$. slgEt: Concentración sérica de IgE total en kU/l.

Tabla 69: Casos con triptasa en LN y resultado de las pruebas cutáneas

Id	Arizónica	Platanero	Olivo	Gramineas	Artemisia	Látex	Tabaco
612	Negativa	Negativa	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa
632	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
643	Negativa	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
645	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa
671	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa

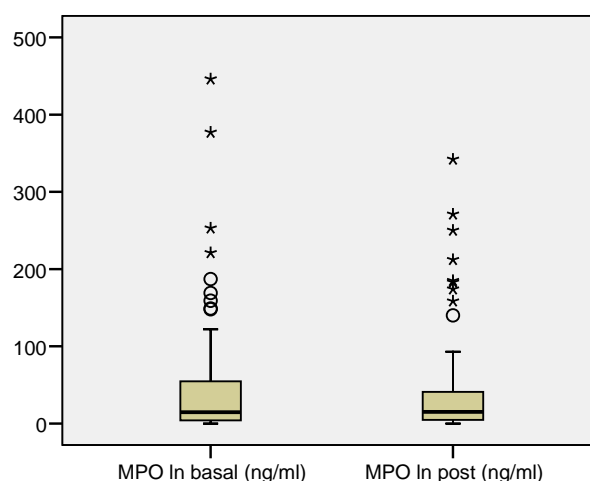
4.17. PARTICIPACIÓN DEL NEUTRÓFILO EN LA INFLAMACIÓN NASAL DEBIDA AL EXTRACTO DE TABACO

4.17.1. MPO del neutrófilo en lavado nasal. Valores descriptivos

Tabla 70: Valores descriptivos de MPO (mg/l) en lavado nasal

		MPO lavado basal	MPO lavado post
n		82	82
md (IQR)		14,6 (51,02)	15,1 (36,5)
Rango		0,01-446	0,01-342
Percentiles	25	4,10	4,80
	75	55,13	41,30

No se encuentran una diferencia estadísticamente significativa entre la concentración de MPO hallada en el lavado nasal anterior y posterior a la realización de la provocación nasal con extracto de tabaco ($p = 0,480$).

**Figura 26: Concentración de MPO en lavado nasal**

4.17.2. Variación en la MPO del neutrófilo y provocación nasal

Tabla 71: Porcentaje de la diferencia de MPO y resultado de la provocación

Provocación nasal	% de la diferencia [MPO] en LN		Total
	Incremento MPO	No incremento MPO	
Positiva	14 (43,8%)	18 (56,3%)	32 100,0%)
Negativa	26 (52%)	24 (48%)	50(100,0%)
Total	40 (48,8%)	42 (51,2%)	82 (100,0%)

No se encuentra en la muestra estudiada diferencia estadísticamente significativa tras comparar la diferencia de la concentración de MPO del neutrófilo en lavado nasal basal y posterior a la prueba de provocación con el extracto de tabaco ($p = 0,504$).

4.18. COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES DE ACTIVACIÓN CELULAR EN LAVADO NASAL EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Tras comparar el comportamiento de los 3 marcadores de activación celular, proteína catiónica del eosinófilo, triptasa y mieloperoxidasa del neutrófilo en los distintos grupos de estudio se obtienen los niveles de significación expuestos en la Tabla 72.

Tabla 72: Nivel de significación al comparar los marcadores en los distintos grupos

Grupos comparados	<i>p</i>		
	ECP	Triptasa	MPO
Rinitis crónica idiopática/Control	0,015	0,118	0,083
Fumador/No fumador	1	0,632	1
Rinitis polen/No rinitis polen	0,016	0,577	0,810
Síntomas con humo si/no	1	0,623	1

En las siguientes tablas se exponen los resultados de los hallazgos más relevantes.

Tabla 73: Incremento de ECP tras la provocación nasal y rinitis crónica

Grupo	% diferencia de la [ECP] en el LN		Total
	Incremento PCE	No incremento	
Rinitis crónica	11 (25,6%)	32 (74,4%)	43 (100%)
Control	2 (5,1%)	37 (94,9%)	39 (100%)
Total	13 (15,9%)	69 (84,1%)	82 (100%)

Los individuos con rinitis crónica idiopática de la muestra estudiada presentan 5 veces más probabilidad de presentar un incremento en la concentración de ECP en el lavado nasal tras la prueba de provocación con extracto de tabaco que los del grupo control, con un intervalo de confianza al 95% de 1,2 a 21,1 ($p = 0,015$).

Tabla 74: Incremento de ECP tras la provocación y rinitis por alergia a polen

Rinitis por alergia polen	% diferencia de la [ECP] en el LN		Total
	Incremento ECP	No incremento	
Sí	8 (33,3%)	16 (66,7%)	24 (100%)
No	5 (8,6%)	53 (91,4%)	58 (100%)
Total	13 (15,9%)	69 (84,1%)	82 (100%)

Los sujetos del estudio con rinitis por sensibilización a polen presentan una probabilidad 4 veces más alta que los no polínicos, de tener un incremento en la concentración de ECP tras la prueba de provocación con tabaco, con un IC95% de 1,4 a 10,6 ($p = 0,016$).

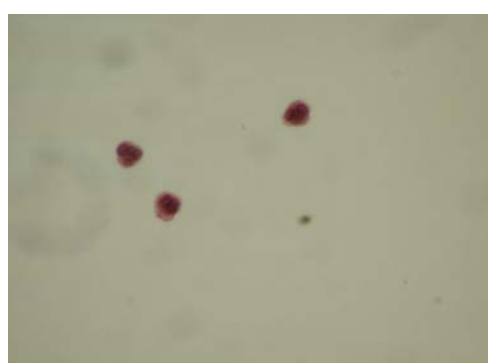
Tabla 75: Incremento MPO tras la provocación y rinitis crónica

Provocación nasal	% diferencia de la [MPO] en LN		Total
	Incremento MPO	No incremento MPO	
Rinitis crónica	25 (58,1%)	18 (41,9%)	43 (100,0%)
Control	15 (38,5%)	24 (61,5%)	39 (100,0%)
Total	40 (48,8%)	42 (51,2%)	82 (100,0%)

Aunque en este caso la comparación entre el incremento de la concentración de MPO en el lavado nasal basal y posterior a la provocación, en los grupos rinitis y control no alcanza significación estadística, se aprecia una tendencia a que el hecho de tener rinitis crónica sea un factor de riesgo para observar un incremento en la concentración de MPO del neutrófilo ($p = 0,083$).

4.19. ESTUDIO CITOLÓGICO DE LAS MUESTRAS DE LAVADO NASAL

En general se han encontrado pocas células, siendo en su mayoría epiteliales escamosas superficiales, ciliadas cilíndricas y caliciformes; entre la celularidad no epitelial se han registrado escasos linfocitos y escasos neutrófilos; los eosinófilos se han identificado en menos de la mitad de las muestras y siempre por debajo del 5%. No se han visto mastocitos, macrófagos ni tampoco cristales de Charcot-Leyden. En las figuras 20 y 21 se pueden apreciar las preparaciones obtenidas con la citología líquida mediante el método Thinprep®.

**Figura 27: Células pavimentosas****Figura 28: Leucocitos neutrófilos**

Papanicolaou x 400

No ha habido diferencias entre las células encontradas en las muestras previa y posterior a la prueba de provocación en ninguno de los 82 casos estudiados.

4.20. CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS CON IgE A TABACO

Se resumen en las tres tablas siguientes los resultados del grupo de pacientes con prueba cutánea y/o determinación sérica de IgE a tabaco en suero positivas.

En la tabla 76 se presentan los resultados de las variables edad, sexo, las variables independientes, la IgE total en suero, la determinación de IgE a tabaco, el resultado de la prueba cutánea a tabaco y el de la provocación nasal.

Tabla 76: Variables de control, independientes y anticuerpos a tabaco

Id	Ed	S	RCI/C	RAP	Tabaco	SHAT	slgEt	slgEta	PCT	PN
591	48	Mujer	RCI	Sí	Fumador	Sí	108	<0,35	+	+
598	21	Mujer	RCI	Sí	Fum pasivo	Sí	1181	6,81	+	+
612	34	Varón	RCI	Sí	No fumador	No	30,7	0,64	-	+
642	27	Mujer	Control	Sí	No fumador	Sí	550	0,79	+	-
645	34	Varón	RCI	Sí	No fumador	Sí	3929	4,71	-	+
647	49	Mujer	Control	NO	Fumador	No	521	<0,35	+	+
680	27	Mujer	Control	NO	Fumador	No	78,4	<0,35	+	-

ID: Identificación. Ed: Edad. S: Sexo. RCI/C: Grupo rinitis crónica idiopática/grupo control. RAP: Rinitis por sensibilización a polen. SHAT: Síntomas con el humo ambiental del tabaco. slgEt: Concentración de IgE sérica total en kU/l. slgEta: Concentración sérica de IgE a tabaco en kU/l. PCT: Prueba cutánea a tabaco. PN: Provocación nasal con extracto de tabaco.

En la tabla 77 se recogen los resultados de las pruebas cutáneas a los extractos de tabaco, a los diferentes pólenes testados y al látex.

Tabla 77: Pruebas cutáneas a pólenes, látex y tabaco en los casos con IgE a tabaco

Id	Hoja tabaco	Rama tabaco	Látex	Gramíneas	Olivo	Arizónica	Artemisia
591	4 mm	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva	Positiva	Negativa
598	4,5 mm	3 mm	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
612	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa
642	4,5 mm	Negativa	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa
645	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
647	6 mm	5 mm	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
680	4 mm	3,5 mm	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva

En la tabla 78 se indican los resultados de la albúmina y de los tres marcadores celulares estudiados: ECP, triptasa y MPO del neutrófilo, expresados como la diferencia positiva entre la concentración previa y posterior a la prueba de provocación nasal y las concentraciones en suero de la IgE total, IgE a tabaco y ECP.

Tabla 78: Marcadores solubles de la inflamación en los casos con IgE a tabaco

Id	Lavado nasal					Suero		
	Δ Alb	Δ IgE total	Δ ECP	Δ Triptasa	Δ MPO	IgE total kU/l	IgE tabaco kU/l	ECP μ g/l
591	No	No	No	No	Sí	108	<0,35	8,14
598	No	Sí	No	No	No	1181	6,81	28
612	Si	No	Sí	Sí	Sí	30,7	0,64	11,6
642	No	No	No	No	No	550	0,79	53,6
645	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	3929	4,71	12,60
647	Sí	No	No	No	No	521	<0,35	22,10
680	No	No	No	No	No	78,40	<0,35	16,70

Δ : Incremento. Alb: albúmina

5. DISCUSIÓN

La acción del humo del tabaco en la vía respiratoria superior provoca sequedad mucosa, irritación de las terminaciones nerviosas mediante sustancias como la acroleína o el amoníaco y alteración de la función ciliar, uno de los mecanismos defensivos básicos de la mucosa nasal¹¹⁹. Al atravesar el epitelio, los elementos contenidos en el humo interactúan con las células del sistema inmune donde provocan tanto su estimulación como su depresión. Fruto de la primera sería el aumento de IgE total en suero⁹¹ y la puesta en marcha de reacciones inflamatorias. Como consecuencia de la inhibición del sistema inmune disminuye la defensa contra el cáncer y contra las infecciones por distintos microorganismos. El efecto del tabaco en el organismo se debe también a los distintos componentes tóxicos como el cadmio, carcinógenos como el benzopireno o proinflamatorios como los radicales libres, mientras que la nicotina y el monóxido de carbono provocan daños vasculares. Aunque en algunos casos el daño provocado por estas sustancias es únicamente local, en la mayoría de los casos tiene repercusión sistémica.

Algunos autores han estudiado la presencia de alérgenos en el humo del tabaco¹⁵⁴ buscando su responsabilidad inicialmente en la patología vascular¹⁴⁹, después en la denominada *sensibilidad al tabaco*^{121,165} y en enfermedades respiratorias como el asma, la EPOC¹⁷⁶ o la rinitis ocupacional¹⁰⁹. Ha sido precisamente en la patología relacionada con la fabricación de labores del tabaco en la que se ha comprobado en varios casos la capacidad alérgica del mismo^{162,167} si bien no es este el único mecanismo causante de las enfermedades laborales asociadas al tabaco.

Son escasos los estudios recientes que utilizan pruebas de provocación con extracto de tabaco. Armentia y col. en una población con patología bronquial inflamatoria, realizan provocación bronquial, tanto con humo como con extracto de tabaco¹⁷⁶; Chloros estudia mediante provocación nasal con extracto de hoja, los trabajadores de una fábrica de tabaco¹⁰⁹. El grupo de Bascom analiza mediante provocación con humo de tabaco la respuesta de la mucosa nasal al mismo en una población sana, no fumadora, con y sin molestias con el humo del tabaco¹²⁵.

En el presente trabajo se ha estudiado un grupo de pacientes con rinitis crónica idiopática en los que se ha considerado además, la exposición al tabaco, la existencia de síntomas respiratorios en presencia del humo del mismo, es decir, la *sensibilidad al humo del tabaco* y la existencia de atopia, entendida como la presencia de rinitis por sensibilización a polen. Se ha examinado la respuesta nasal a un extracto acuoso de hoja fresca de tabaco en el citado grupo y en un grupo control sin rinitis crónica. Se ha explorado el tipo de mecanismo inflamatorio provocado por el extracto mediante la búsqueda de anticuerpos IgE específicos contra el tabaco y mediante el estudio de algunas de las células que pudieran estar implicadas en esta respuesta.

De la descripción general de la muestra

En las características generales de la muestra (Tabla 10) no se aprecian diferencias significativas entre el grupo con rinitis crónica idiopática y el grupo control en cuanto a las variables sexo, índice de masa corporal, concentración sérica de IgE total y de proteína catiónica del eosinófilo. Existe una diferencia significativa en la media de edad entre el grupo control y el grupo con rinitis crónica idiopática, que puede justificarse por la aparición de rinitis crónica a medida que avanza la edad, sin embargo esta diferencia no influye en los aspectos relevantes del estudio. También se encontró significación estadística al comparar la presencia de síntomas con el humo ambiental (SHAT) en ambos grupos. Se observa una tendencia a la asociación entre la rinitis crónica idiopática y la rinitis por alergia a polen.

En cuanto al sexo, y aunque la diferencia entre el grupo rinitis y el control carece de significación estadística, se aprecia un mayor número de mujeres en todos los grupos estudiados.

Se registró la actividad laboral (Tabla 11) y el lugar de residencia por si hubiera resultado de interés, al advertirse alguna diferencia en la respuesta al extracto de tabaco. La mayoría de los participantes reside en ambiente urbano y desarrolla su actividad laboral en el interior de edificios, sin exposición a ninguna fuente de sustancias irritantes o tóxicas que pudiera influir en el comportamiento de la mucosa nasal ante el extracto de tabaco. Los grupos rinitis y control resultan ser homogéneos también al analizar estos aspectos. En cuanto a la actividad laboral, únicamente llama la atención que los estudiantes forman parte en su mayoría (6/8), del grupo control, mientras que los 6 jubilados se integran en el de rinitis, pudiendo explicarse por la misma razón que la diferencia en la edad.

La determinación de IgE total en el suero, considerado un marcador de atopia, se utiliza para monitorizar la enfermedad alérgica y se incluyó para valorar la relevancia de la IgE específica a tabaco. Cuando existen concentraciones muy elevadas de IgE total en suero, se facilita la fijación inespecífica de IgE a cualquier alérgeno que impregne el *CAP*, dando lugar a cifras bajas de IgE específica en suero que, por tanto tiene menos valor²⁹⁹. La cifra media de IgE total sérica se situó en valores normales, aunque se encontraron 6 valores extremos, todos en pacientes con rinitis crónica idiopática, cuatro de los cuales referían también rinitis por alergia a polen (Figura 18).

La proteína catiónica del eosinófilo (ECP) es un marcador de la actividad inflamatoria debida a la activación de los eosinófilos. Su determinación en suero indica la repercusión sistémica de dicha inflamación y proporciona una referencia, al valorar el comportamiento de la ECP en el lavado nasal. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar la ECP sérica entre fumadores y no fumadores, lo cual hace pensar en la posible intervención del eosinófilo en el estado inflamatorio desencadenado por el tabaco (Tabla 15).

En cuanto a los datos referidos al tabaquismo, y a la ocupación parece destacable el hecho de que el colectivo más abundante, el formado por profesionales que desarrollan su trabajo en la docencia y/o la sanidad, es también el que cuenta con menos fumadores; de las 23 personas que lo integran 17 son no fumadores, 4 son fumadores pasivos y únicamente dos son fumadores activos.

En el grupo de rinitis crónica idiopática, formado por 43 sujetos, la mayoría de las rinitis estudiadas son de carácter moderado (Tabla 16) y, como era de esperar, la puntuación obtenida mediante el cuestionario RQLQ es mayor en el grupo con rinitis, mientras que en el grupo control se puede considerar que la calidad de vida no está afectada ya que, la mediana es inferior a 1 punto.

Las características del tabaquismo, que aparecen en las tablas 18 a 22, son similares a las de la población general y los grupos rinitis crónica y control son homogéneos en cuanto a esta variable. Se consideró fumador tanto al fumador activo como al fumador pasivo muy expuesto al humo, por creer que las repercusiones nasales podrían ser similares a las que sufren los fumadores activos, teniendo en cuenta que se ha demostrado la acción cancerígena y el efecto inflamatorio del humo ambiental del tabaco^{7,118,300}.

El hecho de que muchas personas sean *sensibles* al humo del tabaco y sufran síntomas de la vía respiratoria, en presencia del mismo, hizo que se incluyera esta variable en el estudio, a fin de determinar si existía alguna relación con otras variables estudiadas y especialmente con la rinitis crónica de causa desconocida. Se incluyeron molestias nasales, faríngeas, laríngeas y bronquiales. En la muestra estudiada, los síntomas relacionados con el humo fueron referidos por el 55% de los participantes (Tabla 25). Las molestias nasales y faríngeas fueron las más repetidas y las bronquiales aparecen en la mitad de los casos que las anteriores, mientras que las alteraciones

laríngeas son muy escasas en todos los subgrupos estudiados (Tablas 26-28). Es de señalar que, aunque el humo resulta más molesto en el colectivo no fumador, los fumadores refieren igualmente molestias que no les apartan del hábito. La aparición de síntomas nasales en presencia del humo ambiental de tabaco ha merecido la atención de autores como Bascom y su grupo de trabajo que comprueban las molestias nasales de algunas personas tras ser sometidas a una exposición controlada al humo de tabaco y que se acompañan de aumento de la resistencia nasal¹²². En general en los trabajos revisados no se ha encontrado relación entre la aparición de síntomas con el humo ambiental de tabaco y la existencia de IgE específica¹⁶⁶, resultados que coinciden con los del trabajo expuesto (Tablas 48 y 54).

De los objetivos

Explorando la asociación entre las 4 variables independientes, rinitis crónica idiopática, tabaquismo, rinitis por alergia a polen y presentar síntomas con el humo ambiental del tabaco (SHAT), se ha comprobado que las personas que sufren rinitis crónica idiopática o rinitis por alergia a polen tienen mayor probabilidad de presentar molestias con el humo del tabaco, por lo que tal vez fuera interesante iniciar un estudio futuro más específico en este sentido (Tablas 31 y 34). No se ha encontrado, sin embargo, relación entre el tabaquismo y ninguna de las otras tres variables (Tablas 29, 32 y 33). Así, la falta de correlación entre el tabaquismo y la rinitis alérgica por polen es coincidente con el estudio de Bousquet y col.¹³². En cuanto a la rinitis crónica, el tabaquismo no parece influir en su desarrollo, tal como encuentra Burrows⁹¹, a diferencia de los hallazgos de Dor¹²⁵ y Annesi-Maesano¹²⁶.

Aunque no se ha comprobado en el presente trabajo, una asociación entre la rinitis crónica idiopática y la rinitis por alergia a polen, si existe una tendencia a la misma que, probablemente se confirmaría con un mayor tamaño muestral. Tal vez pueda justificarse por la mayor disponibilidad de factores de la inflamación, que forman un entramado con múltiples interrelaciones siendo difícil delimitar los diferentes mecanismos. En este sentido cabe recordar que las provocaciones con estímulos no alérgicos realizadas en órganos diana de las enfermedades alérgicas, como la mucosa nasal, han demostrado que el grado de reactividad no específica de los tejidos contribuye significativamente al cuadro clínico y a los diferentes fenotipos alérgicos, que se entienden mejor si se tiene en cuenta una variedad más amplia de desencadenantes²⁵⁷.

A raíz de lo expuesto podría pensarse que, más que la intensidad del contacto con el tabaco serían los factores individuales los que determinarían la intolerancia al humo del tabaco.

Actividad inflamatoria del extracto de tabaco

Tras realizar la prueba de provocación con el extracto de tabaco se comprueba que éste puede provocar inflamación en la mucosa nasal, ya que se produce un aumento de las resistencias del 100% con respecto al valor basal en 32 de los 82 sujetos estudiados (Tabla 35).

En los resultados obtenidos se pone de manifiesto la asociación entre la respuesta positiva al extracto de tabaco y el hecho de padecer tanto rinitis crónica de causa desconocida como rinitis por alergia a polen (Tablas 36 y 38). No se encontró relación entre la respuesta positiva y el tabaquismo ni con el hecho de presentar síntomas con el humo del tabaco (Tablas 37 y 39). El componente responsable de la inflamación tras la provocación podría no estar contenido en el humo de tabaco o no estarlo en cantidad suficiente. También sería posible que fueran sustancias diferentes las que provoquen la inflamación mucosa, tras el contacto, en el extracto acuoso o en el humo del tabaco. Alguno de los componentes del extracto de tabaco podría tener un efecto irritativo

inespecífico sobre una mucosa nasal con un umbral *inflamatorio* inferior a la de un sujeto sin rinitis, aún cuando el sujeto se encontrara asintomático. Svensson encuentra una mayor respuesta en la provocación inespecífica con histamina, en sujetos alérgicos al polen incluso fuera del periodo de polinización¹⁸⁴. El aumento de respuesta al extracto de tabaco de los sujetos con rinitis por alergia a polen podría reflejar una sensibilidad neurógena alterada, inducida por el alérgeno. En animales sensibilizados expuestos al antígeno, se ha comprobado un aumento en la amplitud y duración de la despolarización de los ganglios simpáticos³⁰¹. Se podría especular que los individuos con rinitis alérgica hayan adquirido una respuesta aumentada, inespecífica y mediada neurológicamente a alguno de los componentes del tabaco, debida tal vez a la intervención del mastocito en la neuroregulación de la mucosa nasal.

Aunque el extracto de tabaco utilizado ha generado respuesta nasal en un subgrupo de personas con rinitis crónica, también lo ha hecho, en menor número, entre los controles. Se han producido resultados positivos de la provocación tanto en fumadores como en no fumadores. Teniendo en cuenta que en nuestro medio, hasta hace muy poco tiempo la contaminación tabáquica era casi general, no es posible descartar la importancia de la exposición previa al humo del tabaco en los resultados obtenidos, aunque no haya diferencias entre ser o no fumador activo.

La provocación nasal con alérgenos tiene, no obstante, algunas limitaciones, ya que la situación provocada en la mucosa nasal difiere de la exposición natural; se trata de un contacto puntual que no siempre refleja los acontecimientos que se producen a largo plazo entre las células, mediadores y neurotransmisores, todos ellos relacionados entre sí.

Aunque la rinomanometría anterior activa con mascarilla se considera actualmente el mejor método³⁰² para el estudio de la resistencia nasal es un método en el que influye notablemente el ciclo nasal y que no aporta información sobre la localización de la resistencia detectada, que sí es proporcionada por la rinometría acústica. Esta última es considerada por autores como Lenders el método de elección para el estudio de la inflamación alérgica nasal³⁰³. En este estudio se ha trabajado con el primer método por ser el que estaba disponible en el Servicio de Alergia en el que se ha desarrollado y por tratarse de un procedimiento ampliamente utilizado y contrastado³⁰⁴.

En el trabajo de Chloros, único entre los revisados que utiliza la provocación nasal, que realiza con un extracto de polvo rico en tabaco, para estudiar un grupo de trabajadores con rinitis en una fábrica tabaquera¹⁰⁹, las pruebas de provocación nasal resultaron positivas en el 28% de los trabajadores con rinitis (21/76) y solo en el 8% de los controles (3/37). En el presente estudio resultaron positivas el 60% de las provocaciones en los pacientes con rinitis (25/43) y el 18% en los controles (7/39). (Ver tabla 36 y gráfico 23).

La prueba de exposición no explica por sí sola el mecanismo patogénico de la inflamación desencadenada en la mucosa nasal. Para intentar averiguarlo, se estudió el comportamiento dinámico de tres mediadores, ECP, triptasa y mieloperoxidasa del neutrófilo, que se consideran específicos del eosinófilo, mastocito y neutrófilo y que se liberan al medio cuando dichas células se activan.

Albúmina

Se determinó la concentración de albúmina en lavado nasal, buscando su utilidad para medir el grado de inflamación provocado por el extracto de tabaco. Svensson²⁴⁹ y otros autores han utilizado la medida tanto de albúmina como de α_2 macroglobulina en lavado nasal, en aquellos procesos inflamatorios en los que se produce un aumento de permeabilidad del endotelio vascular. Aunque la utilidad de ambas proteínas es similar, parece preferible la α_2 macroglobulina, pues la albúmina puede ser segregada por el

epitelio nasal y puede también acceder a la luz nasal por difusión pasiva. En el presente trabajo se intentó inicialmente determinar la α_2 macroglobulina, pero no fue técnicamente posible con el nefelómetro del que se disponía y se optó por medir la albúmina, método empleado por diferentes autores.

En este estudio, la concentración media de albúmina encontrada ha sido de 4,5 (7,1) mg/l en la determinación basal y 4,9 (7,5) mg/l en la posterior a la provocación, sin encontrar diferencias en función del resultado de la provocación ni tampoco entre los diferentes grupos estudiados (Tablas 40-42). Kinhult al comparar un grupo de sujetos alérgicos a polen expuestos de forma natural con un grupo control no alérgico, obtiene cifras de albúmina de $15,2 \pm 3,4$ mg/l y de 3 ± 1 mg/l respectivamente, utilizando radioinmunoanálisis (RIA)²⁸⁴.

En cuanto a la técnica empleada, en las instrucciones del fabricante consta que no es conveniente congelar las muestras que no sean plasma o suero; quizá el hecho de haber congelado nuestras muestras de lavado nasal, podría ser la causa de los resultados discordantes, aunque en la bibliografía consultada todos los autores proceden congelando las muestras centrifugadas de lavado nasal hasta su procesamiento y, por otra parte, en un grupo de los resultados de este trabajo sí se obtuvo un incremento en la concentración de albúmina entre los casos con provocación positiva, aunque sin significación estadística. Por ello parece que la respuesta al extracto de tabaco ha consistido en vasodilatación con escasa permeabilidad vascular que ha conducido al aumento de la resistencia objetivado.

Mecanismo de hipersensibilidad IgE dependiente

Para comprobar si la inflamación generada por el extracto de tabaco en la mucosa nasal dependía de la presencia de anticuerpos IgE frente al mismo, se investigó su presencia en sangre, en la piel y en el lavado nasal. Las cifras de IgE total en suero se situaron en valores normales, aunque se encontraron 6 valores extremos. La concentración de IgE total en lavado nasal es similar a la encontrada por otros autores³⁰⁵, sin detectarse su aumento después de la prueba de provocación, lo cual no apoya el origen alérgico de la inflamación provocada por el extracto de tabaco.

Solamente el 6,1% de los casos estudiados (5/82) presentaron pruebas cutáneas positivas para extracto de tabaco, una frecuencia baja para encontrar asociación con ninguno de los grupos estudiados. En el estudio de Chloros, citado anteriormente, se encontraron entre los 1.200 operarios de la fábrica 6 sujetos con pruebas cutáneas positivas a tabaco, todos ellos con rinitis, lo que corresponde al 8% de los pacientes con rinitis y al 0,5% del total de trabajadores estudiados. En el presente trabajo, de los 5 individuos que presentaron prueba cutánea positiva con el extracto de tabaco, dos pertenecían al grupo de rinitis crónica idiopática, siendo por tanto la frecuencia del 4,6%. En el estudio de Armentia y col. encuentran 28 de los 120 pacientes estudiados con prueba cutánea positiva para extracto de tabaco 135 (23%). Estos pacientes fueron seleccionados entre los 16.381 pacientes vistos en los 10 años anteriores por lo que la frecuencia de prueba cutánea positiva a tabaco es del 0,17%. Se trata de una sensibilización muy poco frecuente.

En el trabajo expuesto, parece ser más sensible el extracto de hoja que el de rama, ya que el primero aparece en los 5 casos con prueba cutánea positiva a tabaco, mientras que el de rama sólo aparece en tres casos y con menor tamaño, pese a contener mayor concentración de proteínas (Tabla 77).

En las tablas 73-75 se presenta la relación de los 5 casos con prueba cutánea positiva a extracto de tabaco con las distintas variables estudiadas, que se comentan a continuación.

Los 5 son mujeres, dos de ellas sufren rinitis crónica idiopática, son polínicas y refieren molestias con el humo del tabaco, siendo una de ellas fumadora activa (caso 591) y la segunda fumadora pasiva (caso 598). La IgE a tabaco resultó negativa en el caso 591, no así el 598 que aporta la IgE específica a tabaco más elevada de las encontradas, la provocación nasal ha sido positiva en ambas y por tanto se podría decir que presentan una rinitis por sensibilización a tabaco y aventurar que la vía de sensibilización ha sido la inhalación de antígenos del tabaco, a través del humo o del tabaco sin quemar, con el que ambas están en contacto. Los otros tres casos con prueba positiva a tabaco pertenecen al grupo control, el caso 642, cuya provocación resultó negativa, es no fumadora, presenta IgE específica a tabaco en suero positiva y es alérgica a polen, lo que explicaría la positividad cutánea por reactividad cruzada. Se trataría de una sensibilización cutánea por reactividad cruzada con polen. Los dos casos restantes son fumadoras, sin molestias con el humo, sin alergia a polen y sin IgE a tabaco en suero; son sensibilizaciones *subclínicas*, debidas probablemente al humo del tabaco, el caso 680 sin transcendencia clínica ya que la provocación fue negativa, mientras que el caso 647, presentó una prueba de provocación positiva, tal y como sucedió en 6 individuos del grupo control. Estos casos de provocación positiva en personas asintomáticas podrían indicar la aparición de síntomas de rinitis en el futuro.

Existen dos casos, varones, con prueba cutánea negativa pero con IgE a tabaco en suero, ambos con rinitis crónica, rinitis por alergia a polen y provocación positiva con el extracto de tabaco, que podrían también ser diagnosticados de rinitis por alergia al tabaco. Al tratarse de no fumadores, se puede pensar en una sensibilización a través del humo de tabaco ambiental o de la presencia de alérgenos de tabaco sin quemar que pudieran pasar al aire ambiental antes de la combustión, hipótesis planteada por el Dr. Puyo en su tesis doctoral³⁰⁶, en la que estudia el tabaco como alérgeno en la patología inflamatoria bronquial.

En cuanto al porcentaje de casos en los que hemos encontrado IgE a tabaco en suero, el 9% en el grupo de rinitis crónica y ningún caso en el grupo control, es sensiblemente inferior al hallado por el grupo de Armentia que empleó también la técnica ELISA pero con un procedimiento diferente (EAST, Enzymo Allergo Sorbent Test) y encuentra IgE a tabaco en el 22,2% de los 180 casos estudiados, 6 casos entre los no fumadores, 3 en el grupo control y el resto entre fumadores. Chloros encuentra IgE específica a tabaco en 4 de los 76 casos de rinitis (5%), todos con prueba cutánea positiva, empleando la técnica de RAST (Radio Allergo Sorbent Test) y utilizando como alérgeno el polvo de la fábrica de tabaco, siendo un resultado más parecido al obtenido en este trabajo.

Analizando las pruebas cutáneas positivas de los cuatro casos que pueden ser diagnosticados de rinitis por sensibilización a tabaco, se aprecia que coinciden en el polen de olivo, si bien las gramíneas aparecen en tres de los cuatro casos (Tabla 74). Armentia y col. encuentran coincidencia con látex, y reactividad cruzada con gramíneas y artemisia^{68,307}. Al presentar pruebas cutáneas positivas a pólenes se podría pensar si los resultados obtenidos pudieran justificarse por la presencia de proteínas comunes, es decir por reactividad cruzada, aunque si así fuera cabría esperar un mayor número de pruebas positivas al tabaco en el grupo con rinitis por alergia a polen del presente estudio. La reactividad cruzada puede aplicarse igualmente a los casos que, perteneciendo al grupo control, tienen prueba positiva con tabaco y son alérgicos a polen. El caso 642, con anticuerpos IgE contra el tabaco tanto en los mastocitos cutáneos como en suero y con prueba de provocación negativa, parece un caso claro de reactividad cruzada.

La sensibilización al tabaco parece ser independiente de la condición de fumador o no fumador, siendo éste un hallazgo común entre los estudios revisados, como sucede en Denburg y col.³⁰⁸ que obtienen pruebas cutáneas positivas tanto en fumadores como en

no fumadores, en un estudio realizado en pacientes con patología vascular periférica. Tal vez la sensibilización a tabaco se produzca por vía inhalatoria pasando el alérgeno al aire desde el humo del cigarrillo o desde el tabaco sin incinerar. Sería posible que, si el efecto fuera mayor en fumadores, hubiera sido una causa de abandono temprano del tabaco y por esta razón no exista una relación directa entre ser fumador y presentar anticuerpos al tabaco.

En ausencia de exposición al tabaco, la aparición de anticuerpos contra éste podría justificarse por la ingesta de alimentos de la familia de las solanáceas, que contienen la *p glicoproteína* del tabaco²⁸, pudiendo inducir reactividad cruzada sin repercusión clínica, como ocurre en la muestra estudiada en el presente trabajo, pues todos los participantes consumían estos alimentos con buena tolerancia¹⁶⁸. El tabaco contiene otras proteínas, algunas capaces de generar reactividad cruzada con múltiples vegetales, como la *proteína relacionada con la villina*, recientemente descrita por el grupo de Valenta¹⁷⁵.

En cuanto a la determinación de IgE específica a hoja de tabaco en el lavado nasal, ha resultado sorprendente no haberla encontrado en ninguna de las muestras. Es posible que no existiera libre en el lavado nasal, únicamente unida a los mastocitos de la mucosa, o que las cantidades fueran inferiores a las que pueden ser detectadas con la técnica empleada, al menos en los pacientes en los que se detectó IgE específica a tabaco en suero. Aunque en la revisión bibliográfica no se han encontrado trabajos que determinen este anticuerpo específico, en fluidos orgánicos distintos del suero, la determinación de IgE específica en lavado nasal se utiliza con éxito en investigación y en el estudio de la rinitis ocupacional²⁶³, siendo un parámetro que presenta buena correlación con los niveles de IgE específica en suero y con las pruebas cutáneas, pudiendo aparecer en patologías de inicio reciente incluso antes que éstas se hagan positivas³⁰⁹, pues se puede segregar localmente³¹⁰.

En los casos de rinitis con provocación positiva y anticuerpos presentes contra el tabaco es posible que la causa sea la alergia al tabaco, no obstante al presentar todos ellos sensibilización a distintos pólenes, se debe descartar la reactividad cruzada entre polen y tabaco como causa de la presencia de anticuerpos a tabaco, mediante los estudios inmunoquímicos pertinentes.

Stockli publica en 2007 el caso de un paciente con prurito generalizado cuando fumaba tabaco, en el que tanto la prueba cutánea como la determinación de IgE a tabaco en suero fueron positivas. Fue diagnosticado de reacción de hipersensibilidad tipo I a tabaco debido a la estrecha relación que existía entre el hecho de fumar y la aparición de los síntomas³¹¹. En el trabajo que se expone, la rinitis crónica es una alteración presentada por los integrantes del grupo estudiado y la demostración de la etiología se antoja de mayor complejidad, al no ser constante el contacto con el humo o el tabaco. Tal vez, la única forma de confirmar la relación causal, sería realizar una biopsia nasal, evitar un tiempo todo contacto con el tabaco de forma rigurosa, realizar la provocación una o varias veces y repetir la biopsia. La realización de pruebas de provocación con humo no demostraría el diagnóstico de rinitis por sensibilización a tabaco pues, como se ha comentado, la aparición de síntomas respiratorios con el humo no suele acompañarse de anticuerpos positivos para tabaco.

En el presente estudio ha sido posible diagnosticar de rinitis con sensibilización al tabaco a 4 pacientes de los 43 estudiados (9,3%) en el grupo de rinitis crónica idiopática, en los que se ha demostrado prueba de provocación nasal positiva con extracto de tabaco, y existencia de anticuerpos contra el tabaco, en suero o mediante prueba intraepidérmica positiva. De los cuatro casos, solamente uno, el 598, presentó IgE a tabaco en suero positiva, prueba cutánea positiva y provocación positiva, tratándose de

una fumadora pasiva que refería intensas molestias nasofaríngeas en presencia del humo y sensibilizada a todos los pólenes testados.

Analizando finalmente el comportamiento de los marcadores de activación celular en este grupo de casos, merece ser resaltado el caso 645 en el que existe un incremento de ECP, triptasa y MPO del neutrófilo, como de albúmina y de IgE total tras la provocación nasal que fue positiva (Tabla 74). Este caso aporta el segundo valor más elevado de IgE a tabaco, si bien coincide con el valor más extremo de IgE total. En este paciente, que padece rinitis crónica, la atopia es la causa del aumento de IgE, ya que es sensible a todos los pólenes testados y el hallazgo de la cifra de IgE fue casual, encontrándose asintomático en el momento del estudio.

Participación del eosinófilo, mastocito y neutrófilo

No se ha encontrado evidencia de la participación del eosinófilo en la inflamación de la mucosa nasal producida por el extracto de tabaco, estudiada en este trabajo. Se obtuvieron valores detectables de ECP solamente en 18 de los 82 casos estudiados, siendo las medianas de 3,34(3) $\mu\text{g/l}$ en el lavado previo y de 3,72(3) $\mu\text{g/l}$ en el posterior (Tabla 62). Aunque no se dispone de las cifras de ECP consideradas como normales en el lavado nasal, Santos refleja valores de 1,75 (1,55) $\mu\text{g/l}$ en un grupo de 75 sujetos sanos de 9 a 16 años con domicilio en población rural, frente a valores de 2,08 (1,46) $\mu\text{g/l}$ obtenidos en un grupo similar con residencia en una ciudad contaminada³¹².

Boot y col. tras realizar provocación nasal en sujetos con alergia al polen, encuentra valores medios de ECP de 4,3 $\mu\text{g/l}$ a los 20 min de la prueba, que alcanzan 5,69 $\mu\text{g/l}$ a las 7 horas de la provocación, no muy alejados de los obtenidos en el presente estudio³⁰⁵. En este mismo trabajo Boot analiza el coeficiente de variación intraindividuo de esta prueba, resultando muy elevado, Bisgaard comprueba también una gran variabilidad en las cifras de ECP en lavado nasal entre sujetos alérgicos a polen, así como una reducción de la misma al tomar las muestras a los 15 min de la provocación nasal³¹³. En el trabajo expuesto se realizó el lavado también a los 15 min de terminar la prueba de provocación.

No se encontró relación del aumento de ECP tras la provocación con el resultado positivo de la misma. Únicamente se vio incremento en la concentración de ECP en el 25% de las provocaciones positivas (Tabla 63).

Marcucci afirma que la ECP sérica se correlaciona mal con la ECP en lavado nasal, siendo ésta difícil de medir y muy variable, si bien su incremento es mayor en el órgano diana, donde se cree que se produce la activación de los eosinófilos³¹⁴. Kinhult en su grupo de polínicos detecta cifras de ECP de $15 \pm 4,3$ $\mu\text{g/l}$ mientras que en el grupo control los valores obtenidos son de $2,9 \pm 0,8$ $\mu\text{g/l}$ y De Graaf-in't Veld²⁵², en un grupo de alérgicos a ácaros obtiene valores de ECP el lavado recogido a los 30 min de la provocación de 0 a 20 $\mu\text{g/l}$. En ambos estudios se midió la ECP por radioinmunoanálisis (RIA).

Ciebiada y. en pacientes con rinitis alérgica perenne, encuentran una concentración media de ECP en lavado nasal de 11,8 $\mu\text{g/l}$ que se reduce tras tratamiento a cifras cercanas a 3,5 $\mu\text{g/l}$ ³¹⁵. Belda y col. tras lavado nasal mediante el método de Greiff obtienen cifras de ECP de $24,5 \pm 46,9$ $\mu\text{g/l}$, en pacientes con rinitis alérgica estable, confirmando en este estudio la utilidad del método para medir la ECP y el recuento de eosinófilos²⁷³.

Alhstrom consigue medidas detectables de ECP en todos los casos de pacientes con rinitis estacional estudiados en la época sintomática, hallando valores de 10 a 50 $\mu\text{g/l}$. En este mismo estudio se comprueba la existencia de ECP tras realizar provocación nasal con histamina³¹⁶, lo que demuestra que la degranulación del eosinófilo se produce también por estímulos diferentes a la IgE, y que podría explicar los casos del estudio que se

expone en los que, habiendo un incremento de ECP tras la prueba de provocación, no se ha demostrado un mecanismo IgE dependiente, por tanto, se podría aventurar un efecto inespecífico provocado por la nicotina o por algún otro componente del extracto que debe ser investigado.

La determinación de triptasa ha sido indetectable en la mayoría de los casos y, cuando se ha detectado, su incremento con respecto al lavado basal ha sido escaso (Tablas 64 y 65). Al no hallar niveles significativos de triptasa no se puede decir que el mastocito esté implicado en la inflamación nasal provocada por el extracto de tabaco en el trabajo presentado (Tabla 66). Boot en su estudio de reproductibilidad de mediadores en lavado nasal no incluye la triptasa en el análisis final, por encontrarse debajo del límite de detección en la mayoría de las muestras³⁰⁵.

En las tablas 67 y 68 se describen las características de los sujetos en los que se encontró triptasa en el lavado nasal, se incluyen los cuatro casos en los que solo se detectó en el lavado posterior a la provocación y aquel en el que la diferencia resultó negativa. En el lavado nasal basal solo se obtuvo un valor por encima de 1 $\mu\text{g/l}$, en el caso 671, en el que se midió 2,32 $\mu\text{g/l}$, siendo la cifra obtenida en el lavado posterior de 1,32 $\mu\text{g/ml}$. En las determinaciones correspondientes a los lavados posteriores a la prueba de exposición únicamente hubo cifras detectables en 5 casos, oscilando entre 1,22 y 2,59 $\mu\text{g/l}$.

No se han encontrado en la literatura cifras de triptasa consideradas *normales* en lavado nasal, aunque Santos y col. En el estudio comentado anteriormente hallan concentraciones de triptasa, expresadas como la mediana, de 0,00 a 1,15 $\mu\text{g/l}$ ³¹². En el trabajo ya citado, Boot encuentra valores de triptasa de 1 a 5,3 $\mu\text{g/l}$, en un pequeño número de las muestras estudiadas.

Autores como De Graaf-in't Veld²⁵² y Wang³¹⁷ demostraron que el nivel de triptasa era mayor en pacientes con respuesta dual, que en aquellos que solo tenían respuesta inmediata frente al alérgeno al que estaban sensibilizados, tanto en provocación nasal como en exposición natural a la fuente antigénica, aumentando en la respuesta inmediata y en la fase tardía. Aunque en el estudio que se expone no se ha estudiado la fase tardía, de acuerdo con los resultados obtenidos, lo más probable, aún cuando se tratara de un mecanismo alérgico, es que la respuesta no fuera dual, pues para que se desarrolle una fase tardía la fase temprana debe ser intensa, ya que la atracción al foco de las células que intervienen en la segunda fase depende de la cantidad de mediadores que se liberen en esta fase inicial.

Los valores de triptasa en lavado nasal tras provocación con alérgenos, encontrados en la literatura consultada, son muy variables, oscilando de 1 a 7 $\mu\text{g/l}$ ^{258,305}. Howarth y su grupo, tras provocación con polen, encuentran valores medios de 15-17 $\mu\text{g/l}$ a partir de los 5 minutos de finalizada la prueba de exposición, aunque los valores más altos aparecen a los 10 min para descender a la media hora a 10-12 $\mu\text{g/l}$ ²⁷¹. Svansson, recogiendo el lavado a los 10 min de la provocación, refiere concentraciones de 0 a 20 $\mu\text{g/l}$ de triptasa, detectándola en todas las muestras posteriores y en la mitad de los lavados basales, siendo las concentraciones superiores a 5 $\mu\text{g/l}$ con las concentraciones más altas de alérgeno²⁶⁰. En el presente estudio tal vez, el haber recogido el segundo lavado a los 15 min de la provocación explique el escaso número de casos en los que la provocación positiva no se acompaña de un aumento de triptasa.

En general la triptasa se considera un indicador de inflamación aguda, aumentando tras provocaciones positivas o en exacerbaciones pero no suele estar aumentada en situaciones basales. Por el contrario la ECP se considera un marcador de inflamación crónica que aumenta cuando la rinitis se acompaña de asma, en relación con la contaminación ambiental y con la existencia de pruebas cutáneas positivas³¹².

Las cifras de MPO del neutrófilo no difieren en la muestra previa y posterior a la provocación, con medianas similares, 14,6 (51,02) mg/l y 15,1 (36,5) mg/l. No se ha detectado diferencia entre las provocaciones negativas y las positivas y, por tanto no es posible afirmar que el neutrófilo tenga un papel activo en la inflamación desencadenada por el extracto de tabaco en la mucosa nasal, al menos en la fase inmediata estudiada (Tablas 70 y 71).

El aumento de MPO del neutrófilo que Monteseirin y col. encuentran tras la provocación *in vitro* de los neutrófilos con extracto de polen, al que los donantes eran alérgicos, se produce principalmente entre los 50 y los 100 minutos²⁶⁵. En el estudio de Kinhult, realizado en el pico de la estación polínica, se comprueba que los neutrófilos de la mucosa nasal están activados, al encontrarse en el lavado nasal de sujetos alérgicos expuestos al polen de forma natural, concentraciones de MPO del neutrófilo de $197,7 \pm 52,9$ mg/l, mientras que en el grupo control el valor es de $52,1 \pm 19,5$ mg/l, por lo que este autor admite la participación de estas células en la inflamación nasal en la rinitis alérgica estacional²⁸⁴. Según esto y aunque la metodología de recogida del lavado y la técnica empleadas son distintas a las utilizadas en el presente trabajo, en la inflamación provocada por el extracto de tabaco no intervendría el neutrófilo. Linder y col. encuentran valores 10 veces superiores a los de ECP en sujetos alérgicos a polen durante la estación polínica³¹⁸. Sin embargo el grupo de Wang³¹⁹ no obtiene diferencias al comparar la mediana de la concentración obtenida entre el grupo control y un grupo de pacientes con rinitis alérgica perenne o estacional con exposición natural. Cuando estudian la diferencia de la concentración de MPO del neutrófilo a los 5 min, 8 h y 24 horas de la realización de una provocación con extracto de polen, fuera de la época de síntomas, tampoco obtienen significación estadística, aunque el aumento es progresivo en las tres determinaciones.

Miadonna, estudiando la intervención del neutrófilo en la respuesta nasal a la provocación con factor de activación plaquetario encuentra aumento de la MPO del neutrófilo a los 30 min de la provocación nasal en sujetos atópicos, mientras que en los no atópicos la neutrofilia y el aumento de MPO no se producen hasta las 3 horas de la provocación³²⁰. Pastorello realiza recuentos celulares a los 5 min y a las 8 y 24 horas de la provocación con extracto de polen y solo obtiene cifras significativas de neutrófilos a las 8 horas, siendo las basales y a las 24 h muy bajas²⁵⁴.

Boot en la publicación ya citada, reflexiona si tal vez el lavado de la mucosa nasal, basado en el modelo de Naclerio, con 5 ml de suero fisiológico realizado en su trabajo, durante 10 seg repetido dos veces, sea la causa de la variabilidad observada con algunos mediadores, así como de la ausencia de valores detectables³²¹. En el estudio expuesto se ha utilizado el método de Greiff modificado, pues se ha realizado 6 veces la introducción del mismo suero manteniendo el contacto con la mucosa nasal durante aproximadamente un minuto y se ha reducido el volumen a 3 ml²⁹³. Sería deseable un consenso para llegar a la estandarización del lavado nasal, especialmente en cuanto a duración y volumen del mismo, así como en el tiempo que debe transcurrir entre el final de la provocación y la toma de la muestra para cada uno de los mediadores que se desee estudiar, tiempo que puede no coincidir. El aumento en la sensibilidad de las técnicas utilizadas también contribuiría a la disminución de los valores no detectables.

Población celular

Únicamente se ha encontrado una publicación en la que se emplea el método de citología líquida para el análisis de muestras nasales en individuos con rinitis por sensibilización a polen, si bien la toma de las muestras y el procesador son diferentes a los utilizados en el presente estudio³²². Con esta metodología se pretendía evitar la variabilidad que representa el uso del frotis convencional.

En las muestras de lavado nasal se observaron únicamente células epiteliales, neutrófilos, y eosinófilos, sin identificarse mastocitos o basófilos en ninguno de los casos. La mayoría de las células eran de estirpe epitelial, siendo las escamosas las más numerosas. La celularidad fue muy escasa y no se encontraron diferencias en el recuento celular anterior y posterior a la prueba de provocación en ninguno de los participantes, si bien, al referirse a un escaso número de células, esta aseveración debe tomarse con reserva. En algunos estudios, como el de Belda o el de Prat²⁷⁴ ya citados, se comprueba la utilidad del lavado nasal para el estudio de los eosinófilos, células investigadas en la mayoría de los trabajos publicados. Así, Belda observa $4,5 \pm 4\%$ eosinófilos en las muestras de sujetos con rinitis alérgica estable, sin encontrar apenas células en el grupo de pacientes sin rinitis²⁷³. La escasez de eosinófilos encontrada en el presente trabajo podría ser debida a que, en la fase inmediata de la reacción alérgica es más difícil observarlos pues aparecen, según autores como De Graaf-in't Veld²⁵², 3 horas y media después de la provocación.

A pesar de resultar más probable encontrar mayor población celular en la fase tardía, que en la inmediata, se llevó a cabo el estudio citológico para comprobar cuál era la población celular que se podía encontrar en el grupo con rinitis crónica, si difería del control y si, tras la provocación nasal, se producía algún cambio con respecto a la situación basal. Además se pretendía conocer si el procesado de la muestra, mediante el método de citología líquida, podía resultar útil en el estudio del lavado nasal, menos molesto que el cepillado. Es posible que en los sujetos del estudio expuesto no existan eosinófilos por no haberse producido una reacción alérgica, si bien la eosinofilia local es una respuesta nasal también frente a estímulos inespecíficos como el aire frío³²³. Si la respuesta al extracto de tabaco fuera exclusivamente de carácter vasomotor, no se encontraría implicada ninguna célula inflamatoria, lo cual estaría apoyado por la ausencia de albúmina encontrada en el lavado nasal recogido tras la provocación.

En el trabajo expuesto, el empleo de la citología líquida para el estudio celular del lavado nasal no ha resultado un método útil y no se ha podido responder al último objetivo planteado, la observación de los tipos celulares que pudieran estar implicados en la reacción inflamatoria desencadenada por el extracto de tabaco. Inicialmente comenzamos con lavados de 8 ml, pero debido a la ausencia de células en la muestra se decidió reducir el volumen a 3 ml²⁷¹, aumentando de esta forma el número de células encontradas en las preparaciones obtenidas mediante el procesador ThinPrep®.

Por diversas razones no se planteó la realización de biopsia, única prueba que habría mostrado las células presentes en la mucosa²⁷⁵. El cepillado nasal, al resultar una técnica menos invasiva hubiera sido una alternativa, aunque al solicitarla a los voluntarios, podría haberse visto reducida la muestra sin mejorar excesivamente los hallazgos.

El hecho de haber encontrado un grupo mayor de casos con pruebas de provocación positiva y sin anticuerpos IgE a tabaco, que con provocación nasal positiva y anticuerpos positivos al mismo, apoya el origen principalmente no alérgico de la inflamación provocada por el extracto de tabaco. Las provocaciones positivas obtenidas en las que no hay edema, anticuerpos frente a tabaco ni activación del eosinófilo, del mastocito ni del neutrófilo, se podrían explicar por el efecto irritativo desencadenado por la nicotina o por algún otro componente presente en el extracto. Tal vez la respuesta de la mucosa dependa de la concentración y la duración de la exposición previa al humo del tabaco. Las vías de estudio abordadas en el trabajo expuesto no son sino algunas de las múltiples rutas que puede seguir la inflamación. Como explica Perricone¹⁵⁷ existen otros mediadores y vías, además de las estudiadas aquí, que podrían estar involucradas en la

congestión provocada por el extracto de tabaco y cuyo estudio aportaría, sin duda, información adicional sobre este tema.

Bascom y su grupo¹²¹, estudian la respuesta nasal a la exposición al humo de tabaco en adultos no fumadores, con y sin síntomas ante el HAT, en los que encuentran congestión nasal contrastada por el aumento de la resistencia nasal, que podría ser debida a congestión vascular, pues se bloquea parcialmente con α -vasoconstrictores³²⁴, no evidencian secreción glandular, exudación vascular ni activación mastocitaria¹²². Stankus¹⁶⁵ en un grupo de pacientes con *sensibilidad al humo del tabaco* tampoco encontró IgE específica ni pruebas cutáneas positivas a tabaco a pesar del resultado positivo de la provocación nasal con humo de tabaco. Ambos autores proponen la hipótesis de que el aumento de la resistencia se deba a vasodilatación mediada por las fibras sensitivas C, tal y como se ha demostrado que ocurre en la piel³²⁵, y que podría ser la causa del aumento de resistencia nasal encontrado en este trabajo. La exposición crónica y repetida al humo del tabaco puede causar inflamación en la mucosa nasal por mecanismo reflejo, debido a liberación de la sustancia P por parte de las fibras C³²⁶, que se acompaña de escasa permeabilidad vascular y que podría implicar el reclutamiento y activación de células inflamatorias como los macrófagos y los neutrófilos³²⁷. Tal vez la respuesta de la mucosa dependa de la concentración y la duración de la exposición previa al humo del tabaco. Los sujetos que responden al extracto de tabaco podrían presentar un bajo umbral de activación del epitelio, las células inflamatorias, las fibras nerviosas o el músculo liso de los vasos de la submucosa. Es posible que el estudio de neuropéptidos, como la sustancia P o el péptido intestinal vasoactivo, aportara datos de interés al fenómeno inflamatorio desencadenado por el tabaco en la mucosa nasal. Igualmente se podría plantear un estudio intentando inhibir la acción de las fibras C con capsaicina, antagonista de la sustancia P.

Se sabe que los linfocitos T y las células dendríticas expresan en su membrana receptores para SP y VIP y se cree que existe una interrelación entre los neuropéptidos que pueden regular la función del sistema inmune y de los mediadores inflamatorios que alteran el funcionamiento neuronal¹⁵⁷. Herberth confirma, en un estudio realizado en niños, que los neuropéptidos somatostatina, SP y VIP intervienen en el equilibrio Th₁/Th₂ y están asociados con la sensibilización a diversos alérgenos³²⁸. También se ha encontrado un elevado índice de expresión de SP y VIP en las muestras nasales de individuos adultos con rinitis alérgica³²².

La respuesta nasal al extracto de tabaco podría también ser debida a la activación del sistema del complemento por la *p glicoproteína* que pondría en marcha una reacción inflamatoria, provocando un daño epitelial que ante estímulos repetidos cronificara la sintomatología. Este mecanismo podría abordarse en un nuevo estudio, junto a la sustancia P.

Aunque la composición del humo del tabaco, al que la mayoría de la población ha estado expuesta en mayor o menor grado, es diferente a la de un extracto como el utilizado, algunas proteínas están presentes en ambos y podrían generar anticuerpos de tipo IgE. Otras sustancias, como la nicotina, pueden actuar sobre las células efectoras y desencadenar la salida de los mediadores de mastocitos, eosinófilos y neutrófilos que provoquen los síntomas de la rinitis.

Comportamiento de los marcadores celulares según el grupo de estudio

Al analizar el comportamiento de la ECP en los diferentes grupos estudiados, se ha comprobado que los pacientes con rinitis crónica tienen una probabilidad 5 veces mayor de presentar un incremento de este marcador tras la provocación, que los individuos del grupo control. Igualmente los sujetos con rinitis por alergia a polen presentan una probabilidad casi 4 veces superior que los no polínicos de que la ECP aumente en la

secreción nasal tras la prueba de provocación (Tablas 73 y 74). No obstante en ambos casos sería deseable incrementar la precisión aumentando el tamaño muestral. Diversos autores han publicado que la ECP elevada en lavado nasal es un marcador general de inflamación crónica nasal, aunque los valores en el caso de rinitis alérgica suelen ser más elevados y en el caso de las llamadas rinitis vasomotoras son similares a los encontrados en el grupo control³²⁹.

En cuanto a la triptasa (Tablas 67 y 68), aunque al comparar los resultados obtenidos en el grupo rinitis y control, no se obtiene significación estadística, ($p = 0,071$), sí se aprecia una tendencia al hecho de que el mastocito intervenga en la respuesta de la mucosa al extracto de tabaco en los pacientes con rinitis crónica idiopática, pues los cuatro casos pertenecían a este grupo. Los casos 645 y 612, con provocación positiva e IgE a tabaco en suero, han sido diagnosticados de rinitis con sensibilización a tabaco, por ello tal vez con una muestra mayor sí podríamos decir que la triptasa es un buen marcador de alergia al tabaco.

También se aprecia una tendencia al aumento de MPO del neutrófilo, después de realizada la provocación nasal en el grupo de rinitis crónica idiopática, lo que traduciría la intervención de esta célula en la inflamación de la mucosa nasal provocada por el tabaco.

Limitaciones

Encontrar voluntarios para integrar el grupo control no resultó una tarea fácil, pues requería la cesión de tiempo para el estudio y someterse a pruebas que podían resultar incómodas a ciertas personas a las que no iba a reportar ningún beneficio.

En el grupo de rinitis crónica idiopática se constató el problema contrario ya que fue necesario excluir a numerosos voluntarios portadores de rinitis sintomática, que por ello, no cumplían los criterios de inclusión y que, a pesar de acudir en varias ocasiones con la intención de realizar el estudio, nunca se encontraban libres de síntomas. También fue obligado rechazar la participación de pacientes con rinitis alérgica debida a ácaros o epitelios de animales que, pese a encontrarse asintomáticos, tampoco cumplían los criterios de inclusión.

6. CONCLUSIONES

1. El extracto de tabaco empleado en el estudio ha demostrado capacidad de generar inflamación en la mucosa nasal.
2. La respuesta de la mucosa nasal al extracto de tabaco es más frecuente entre los individuos con rinitis crónica idiopática y en los que padecen rinitis por sensibilización a polen.
3. En la muestra estudiada no se han encontrado diferencias en la respuesta de la mucosa nasal al extracto de tabaco en función del tabaquismo ni de presentar síntomas respiratorios en presencia del humo del tabaco.
4. Con la metodología empleada, no se ha comprobado en la muestra estudiada, que la determinación de la concentración de albúmina en el lavado nasal sea un buen marcador para medir la inflamación provocada por el extracto de tabaco.
5. Se ha comprobado sensibilización mediada por IgE al extracto de tabaco utilizado en el estudio, siendo la frecuencia baja. Debido a que todos los individuos alérgicos al tabaco presentan también alergia a polen, es necesario estudiar si la sensibilización se debe a reactividad cruzada o se trata de una sensibilización primaria capaz de justificar la rinitis crónica de estos pacientes.
6. Con las técnicas empleadas, no se ha evidenciado la participación del eosinófilo, el mastocito ni el neutrófilo en la fase inicial de la inflamación provocada por el extracto de tabaco, en la muestra objeto del estudio.
7. El eosinófilo interviene en la rinitis crónica y en la rinitis por sensibilización a polen.
8. Existe relación entre padecer rinitis crónica idiopática, rinitis por alergia a polen y síntomas en presencia de humo de tabaco.
9. No se ha encontrado relación del tabaquismo con la rinitis crónica idiopática, la rinitis alérgica por sensibilización a polen ni la presencia de síntomas con el humo del tabaco en el estudio presentado.

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por la Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, FSEAIC.

La Dra. Elisabeth Juniper ha permitido la utilización del cuestionario RQLQ de calidad de vida sobre rinoconjuntivitis, de forma desinteresada.

7. ANEXOS

Anexo 1

Hoja de Reclutamiento

En el Servicio de Alergia de este Hospital se está realizando un estudio sobre la alergia al tabaco.

Se requieren personas:

- Que padezcan molestias de nariz y que desconozcan a qué son debidas, tal vez podamos ayudarles
- Que no tengan síntomas nasales y deseen colaborar con nosotros
- Que tengan entre 20 y 70 años

Si está usted interesado en participar puede acudir a la consulta número 2, en la primera planta de Consultas o llamar al teléfono:

91 422 21 25.

La Dra. de Mateo les informará de las características del estudio y podrán concertar una cita si lo desean.

Anexo 2

Solicitud de Consentimiento informado para la participación en el estudio titulado *“Efecto del tabaco sobre la mucosa nasal”*

Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” Servicio de Alergia

Estimado Sr. D. /Dña.

El tabaco causa múltiples daños en la salud del hombre. Su papel en el cáncer de pulmón es bien conocido desde hace ya mucho tiempo, también interviene en la formación de otros tumores, así como en enfermedades digestivas, cardiovasculares respiratorias y otras.

En el Servicio de Alergia del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” hemos iniciado un estudio, a fin de determinar cuál es la influencia del hábito de fumar en la mucosa nasal y llegar a conocer si pudiera provocar síntomas como obstrucción, estornudos, secreción de moco o picor.

Queremos desarrollar esta actividad con el máximo respeto a los derechos individuales, según los postulados aceptados internacionalmente por las Naciones Unidas y la Comisión Europea (Acta de Helsinki de 1964 y Convenio de Oviedo de 1997). Por ello, todas las investigaciones que se lleven a cabo contarán con la supervisión de la Subcomisión de Investigación del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”, que velará por el cumplimiento de los postulados anteriormente citados y cuyos informes son públicos.

Por este motivo, le pedimos que conscientemente decida colaborar con nosotros. Su participación es voluntaria, si decide no participar, la relación que mantiene con su médico no se verá alterada y será tratado como los pacientes de su mismo estado

Su médico, en la consulta de Alergia le informará, si así lo desea, de los resultados obtenidos.

Implicaciones del estudio. Procedimiento

Su participación en el estudio implica la contestación a las preguntas de un cuestionario que le hará el alergólogo, la exploración física y la realización de las pruebas siguientes: toma de muestra de sangre para realizar analítica, espirometría, pruebas alérgicas, medida de la resistencia nasal, prueba de exposición nasal con extracto de tabaco y lavado nasal. Finalmente se le solicita que rellene personalmente un cuestionario de calidad de vida.

Las pruebas alérgicas consisten en pinchar superficialmente la piel a través de una gota de la sustancia a testar. La medida de la resistencia nasal o rinomanometría, consiste en respirar con una máscara facial ajustada a la cara mientras se le taponan uno de los orificios nasales con un tapón de espuma blanda, cambiándolo de lado posteriormente.

La prueba de exposición nasal consiste en la aplicación de dos pulverizaciones de un extracto de tabaco en una de sus fosas nasales y, tras esperar 15 min, repetir la rinomanometría y realizar un lavado nasal. El lavado nasal consiste en la suave introducción de una pequeña cantidad de suero fisiológico por la misma fosa nasal y la recogida del mismo unos segundos después.

Se le realizarán, según el resultado de las pruebas, 3 ó 4 medidas de la resistencia nasal, una o dos aplicaciones del extracto nasal y dos lavados nasales.

Si cualquiera de las pruebas forma parte del estudio que usted necesite, no se repetiría sino que sería aprovechada para ambas cosas, siempre y cuando usted se muestre de acuerdo. Tendrá que acudir a una única cita a la consulta del Servicio de Alergología, dónde se realizará el estudio anteriormente explicado en un tiempo de una hora u hora y media.

Beneficios y riesgos

Es posible que usted no obtenga un beneficio directo para su salud, pero puede contribuir al mejor diagnóstico y tratamiento en el futuro de otros pacientes.

Los riesgos asociados con la extracción de sangre incluyen dolor, hematoma e inflamación en el lugar de la extracción, rara vez desmayo o infección en el sitio de la extracción, si bien se tomarán las precauciones necesarias para minimizar este riesgo. Si las pruebas alérgicas son positivas tendrá picor en el antebrazo durante unos 30 minutos. En el caso de que fuera usted alérgico al tabaco, después de la realización de la prueba nasal tendría también, durante 30 minutos aproximadamente, sensación de taponamiento nasal y estornudos.

La investigación no debe suponerle ningún coste por lo que se le abonarán los gastos de desplazamiento cuando acuda a realizar el estudio de forma extraordinaria, siempre que aporte el justificante del gasto.

Utilización de los datos y de las muestras. Garantías de confidencialidad

Los datos se manejarán y estarán protegidos de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Las bases de datos de trabajo no contendrán datos personales que permitan la identificación de los participantes en el estudio. La información será manejada de forma anónima por los investigadores, pero el participante podrá ser identificado a través de una hoja de códigos cuyo acceso está limitado al investigador principal y a las personas que, a efectos de auditoria, revisen el proyecto y que se conservará bajo llave.

El uso que se haga de la información obtenida será confidencial y su identidad será siempre preservada. Los datos obtenidos solo podrán ser publicados de forma anónima y agregada, es decir, en forma de porcentajes o datos numéricos sin identificación del participante, y nunca de manera individual.

Esta ley le otorga los derechos de oposición, acceso, rectificación y cancelación de los datos, si usted lo desea.

Los datos no se cederán para otras investigaciones sin su consentimiento expreso.

Le agradecemos de antemano la colaboración prestada.

Preguntas

La Dra de Mateo Hernández ha comentado esta información conmigo y se ha ofrecido a responder a mis preguntas. Si tengo más preguntas puedo ponerme en contacto con ella en el teléfono: 91 422 2125.

CONSENTIMIENTO

Consiento en participar en este estudio, del que he sido clara y debidamente informado/a. He recibido una copia de este impreso, he tenido la oportunidad de leerlo y he comprendido la información.

Deseo ☐ / no deseo ☐ que se me comuniquen los resultados de los análisis a través de una carta personal.

Dirección de contacto:

Autorizo ☐ / no autorizo ☐ que se conserve el material sobrante de mis muestras biológicas de cuya utilización posterior seré debidamente informado/a

Firmo por duplicado, quedándome con una copia

El participante:

El clínico/investigador:

Fdo:

Fdo: Belén de Mateo Hernández.

DNI

DNI:

Anexo 3

Cuaderno de Recogida de Datos

CUESTIONARIO

1.- Datos de filiación y antropométricos

ID: Fecha:

Sexo: V ☐ M ☐ Fecha de nacimiento:

Edad: Peso: Altura:

1 Fumador ☐ 2 No fumador ☐ 3 Ex-fumador ☐ 4 Fumador pasivo ☐

1 Expuesto a tabaco ☐ 2 No expuesto ☐ 1 Rinitis crónica ☐ 2 Control ☐

¿Cuánto tiempo lleva padeciendo rinitis:

Actividad laboral:

Contacto con compuestos específicos:

2.- Domicilio

Lugar de residencia: Años:

1 Medio Urbano ☐ 2 Medio Rural ☐ 3 Residencial ☐

Convivencia con fumadores: No ☐ Sí ☐ ¿Cuántos? ¿Años?

Humedad: Sí ☐ No ☐

Animales domésticos: 1 perro ☐ 2 gato ☐ 3 otros ☐ 4 No ☐

Años de contacto con animales:

3.- Hábito tabáquico

Si es fumador:

Edad de inicio: Años que lleva fumando:

Cigarrillos/día IT:(nº cig x años/20): paquetes/año.

Grado de Tabaquismo: 1 Leve ☐ 2 Moderado ☐ 3 Intenso ☐

¿Ha notado alguna molestia al fumar? No ☐ Si ☐

En los ojos ☐ ¿En la nariz? ☐ Al respirar ☐ ¿Ahogo, tos, pitos? ☐

Otras molestias:

Si es ex-fumador:

Edad de inicio: Edad de abandono:

Años que lleva sin fumar: Tiempo que estuvo fumando:

Nº de cigarrillos/día: Índice tabáquico):

Tipo de tabaco: 1 Rubio ☐ 2 Negro ☐ 3 Puros ☐ 4 Pipa ☐ 5 Otros ☐

ID:

Fecha:

Si es no fumador:

- ¿Se considera fumador pasivo?: No ☐ Si ☐
- ¿Está expuesto al humo del tabaco? No ☐ Si ☐ Años ☐
- ¿Dónde? 1 Domicilio ☐ 2 Lugar de trabajo ☐ 3 Actividad de ocio ☐
- ¿Cuántas horas al día?: ¿En compañía de cuántos fumadores?:
- ¿Ha notado alguna molestia con el humo del tabaco?: No ☐ Sí ☐
- ¿Dónde? En los ojos ☐ En la nariz ☐ Al respirar ☐ Ahogo, tos, pitos ☐
- ¿Otras molestias?

4.- Antecedentes patológicos

- Enfermedades respiratorias: No ☐ Si ☐
 - ☐ EPOC
 - ☐ Asma
 - ☐ SAOS
- HTA No ☐ Si ☐
- Enfermedades digestivas:
 - ☐ Úlcera duodenal:
 - ☐ Hernia de hiato:
 - ☐ RGE:
 - ☐ Otras:
- Enfermedades autoinmunes:
- Intervenciones quirúrgicas:
- Intervenciones nasales:
- Alergia a inhalantes: No ☐ Si ☐
 - ¿A cuáles?:
 - ¿Desde cuando?:
 - Otras alergias:
 - Síntomas: 1 Ojos ☐ 2 Nariz ☐ 3 Asma ☐ 4 Otros ☐
- Otras enfermedades:

5.- Síntomas nasales No ☐ Si ☐**Puntuación total (0-12):**

La gravedad de los síntomas se puntúa del 0 al 3 donde:

*0 = ausencia del síntoma**1 = leve, ocasionalmente presente pero sin resultar molesto,**2 = moderado, frecuentemente presente y molesto,**3 = grave, siempre presente afectando al trabajo, la actividad cotidiana o al sueño*

ID:

Fecha:

Más de 4 semanas al año No ☐ Si ☐ Años de evolución:.....

- ¿Tiene en algún momento sensación de taponamiento nasal? No ☐ Si ☐
 - De 0 a 3 cómo lo calificaría: 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
 - 1 Alternante ☐ 2 Unilateral ☐ 3 Bilateral ☐
 - Duración de la congestión nasal: minutos ☐ horas ☐ continua ☐
 - Frecuencia: continua ☐ varias veces día ☐ varias veces semana ☐ varias veces al mes ☐ ocasionalmente ☐
 - Predominio: 1 diurno ☐ 2 nocturno ☐ 3 indistinto ☐
 - Posición: 1 bipedestación ☐ 2 en decúbito ☐ 3 indistinto ☐
 - ¿Se le taponan en presencia de irritantes primarios (frío, olores intensos, cambios de temperatura, polvo)? No ☐ Si ☐
- ¿Le han dicho que tenga el tabique desviado? No ☐ Si ☐
- ¿Le han dicho que tenga hipertrofia de cornetes? No ☐ Si ☐
- ¿Tiene pérdida de olfato? No ☐ Si ☐
- ¿Le han dicho si es roncador? No ☐ Si ☐
- ¿Tiene estornudos? No ☐ Si ☐
 - De 0 a 3 cómo los calificaría: 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
 - ¿Mas de 5 seguidos? No ☐ Si ☐
 - ¿Cuándo? 1 Mañana ☐ 2 Tarde ☐ 3 Noche ☐ 4 indistinto ☐
- ¿Tiene picor de nariz? No ☐ Si ☐
 - De 0 a 3 cómo lo calificaría: 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
 - ¿Cuánto le dura? Minutos ☐ Horas ☐ Todo el día ☐
 - ¿Cuántas veces al día? Una ☐ Dos ☐ Tres o más ☐
- ¿Tiene moquillo nasal? No ☐ Si ☐
 - De 0 a 3 cómo lo calificaría: 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
 - ¿Cuánto le dura? Minutos ☐ Horas ☐ Todo el día ☐
 - ¿Cuántas veces al día? Una ☐ Dos ☐ Tres o más ☐
- Los síntomas nasales aparecen por alguna causa concreta: No ☐ Si ☐
 - ¿Cuál?:
 - Cambios de temperatura, olores fuertes, corrientes aire etc. ☐
 - El tabaco ☐
 - Otros ☐
- Las molestias nasales se acompañan de:
 - ☐ Picor, enrojecimiento de ojos, lagrimeo
 - ☐ Tos seca, sibilancias ,dificultad respiratoria
 - ☐ Tos con expectoración, disnea de esfuerzo
 - ☐ Molestias de garganta

ID:

Fecha:

- ☐ Problemas para dormir
- ☐ Sinusitis
- ☐ Sedación, somnolencia

6.- Medicación. Dosis y duración del tratamiento

Oral:

Nasal:.....

Colirios:.....

Parenteral:

Preguntar específicamente por la toma de AINEs**, alfa adrenérgicos**, beta bloqueantes*, IECAS*, ARA II* y anticonceptivos orales*.

Tratamiento específico de rinitis si la padece

Corticoides tópicos:

Antihistamínicos tópicos:

Vasoconstrictores tópicos:.....

Corticoides orales:

Antihistamínicos orales***:.....

Vasoconstrictores orales:

Para entrar en el estudio, periodo sin medicación de un mes*, 24 h** y 5 días*** y en fase asintomática de la rinitis. De referir alergia al polen, estudio hasta un mes antes y desde un mes después de la estación polínica correspondiente.

Exploración Física

Coloración de piel y mucosas:.....

.....

Conjuntivas:

Rinoscopia anterior:

- Mucosa nasal:
- Hidrorrea
- Moco nasal
- Cornetes inferiores:
- Desviación septal:
- Pólipos nasales:

Orofaringe:.....

.....

Auscultación respiratoria:

.....

ID:

Fecha:

Resultados de las Exploraciones Complementarias

ID:

Parámetros hemáticos

Recuento de eosinófilos:...../mm ³
Recuento de neutrófilos:...../mm ³
IgE total:.....kU/l
IgE tabaco:.....kU/l
ECP:.....μg/L

Curva flujo/volumen
1 Normal ☐ 1 Perfil obstructivo ☐ 2 Perfil restrictivo ☐

CVF%:.....FEV₁%:.....CV%FEV₁:.....
Pruebas cutáneas:

Media de la suma de diámetro mayor y menor en mm:

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| - Polen de olivo | - <i>D. pteronyssinus</i> |
| - Polen de arizónica | - Epitelio de perro |
| - Polen de plátano | - Epitelio de gato |
| - Polen de <i>Cynodon</i> | - <i>Alternaria</i> |
| - Polen de <i>Lolium</i> | - <i>Cladosporium</i> |
| - Polen <i>Phragmites</i> | - <i>Aspergillus</i> |
| - Polen de <i>Secale</i> | - Hoja de tabaco |
| - Polen de <i>Plantago</i> | - Tallo de tabaco |
| - Polen de <i>Artemisia</i> | - Látex |
| - Polen <i>Chenopodium</i> | - Histamina |
| - <i>D. farinae</i> | - Suero salino |

ID:

Fecha:

Lavado nasal: Recuento celular (%):

Tipo de Célula	Basal	Posterior	Diferencia
Escamosas	%	%	%
Cilíndricas ciliadas	%	%	%
Caliciformes	%	%	%
Macrófagos	%	%	%
Neutrófilos	%	%	%
Eosinófilos	%	%	%
Células plasmáticas	%	%	%
Linfocitos	%	%	%
Mastocitos	%	%	%
Basófilos	%	%	%

Lavado nasal: Concentración de mediadores :

Mediador	Basal	Posterior
Albúmina	mg/l	mg/ l
IgE total	kU/ l	kU/ l
IgE tabaco	kU/ l	kU/ l
ECP	µg/ l	µg/ l
Triptasa	µg/ l	µg/ l
MPO	mg/ l	mg/ l

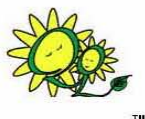
Provocación nasal:Positiva ☐Negativa ☐

Anexo 4

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS (RQLQ)

AUTOCUMPLIMENTADO (SELF-ADMINISTERED) SPANISH VERSION

© 1996
QOL TECHNOLOGIES LTD.



**NB: THE ORDER OF THE QUESTIONS HAS
BEEN CHANGED
FROM THE ORIGINAL 1990 VERSION**

Información adicional:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham
West Sussex
PO18 8NA. UK
Telephone: + 44 (0) 1243 572124
Fax: + 44 (0) 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: www.qoltech.co.uk

This translation has been
made possible through a grant from
SYNTHELABO RECHERCHE
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: Georgette Van Den Bosh

© El RQLQ es propiedad intelectual registrada. No puede alterarse, venderse (en papel o en forma computerizada), traducirse o adaptarse por otro medio sin la autorización de Elizabeth Juniper.

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA
EN PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS
(SPANISH)
AUTOCUMPLIMENTADO

IDENTIFICACION
DEL PACIENTE _____

FECHA _____

Página 1 de 5

ACTIVIDADES

Nos gustaría que pensara en maneras en las cuales sus síntomas en la nariz o en los ojos le molestan en su vida. Estamos especialmente interesados en actividades que Vd. todavía hace, pero se han visto limitadas por sus síntomas de nariz/ojos. Pueden haberse visto limitadas porque las hace menos a menudo, o no tan bien, o porque las disfruta menos. Han de ser actividades que hace frecuentemente y que son importantes en su vida cotidiana. Han de ser también actividades que piense hacer regularmente durante el estudio.

Por favor, piense en todas aquellas actividades que ha hecho y en las cuales se ha visto limitado debido a sus síntomas de nariz/ojos.

Aquí tiene una lista de actividades en las que algunas personas con síntomas de nariz/ojos se ven limitadas. Esperamos que le ayudará a identificar las 3 actividades más importantes en las que Vd. se ha visto limitado por **sus síntomas de nariz/ojos** en la última semana.

1. IR EN BICICLETA	16. CANTAR
2. LEER	17. HACER UNA VIDA SOCIAL NORMAL (SALIR, ETC.)
3. IR DE COMPRAS	18. TENER RELACIONES SEXUALES
4. HACER REPARACIONES O ARREGLOS EN CASA	19. JUGAR AL TENIS
5. HACER LAS TAREAS DEL HOGAR	20. HABLAR
6. TRABAJAR EN EL HUERTO O CUIDAR LAS PLANTAS	21. COMER
7. VER LA TELEVISION	22. PASAR LA ASPIRADORA
8. HACER EJERCICIO	23. VISITAR AMIGOS OR PARIENTES
9. JUGAR A LA PETANCA	24. IR DE PASEO
10. USAR UN ORDENADOR	25. PASEAR AL PERRO
11. CORTAR EL CESPED	26. ACTIVIDADES AL AIRE LIBRE
12. JUGAR CON ANIMALES DOMESTICOS	27. REALIZAR SUS TAREAS EN EL TRABAJO
13. JUGAR CON LOS NIÑOS O NIETOS	28. SENTARSE A TOMAR EL AIRE
14. HACER DEPORTE	29. LLEVAR A LOS NIÑOS AL PARQUE
15. CONDUCIR	

Anote por favor sus 3 actividades más importantes en la página siguiente.

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA
EN PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS
(SPANISH)
AUTOCUMPLIMENTADO

IDENTIFICACION
DEL PACIENTE _____

FECHA _____

Página 2 de 5

ACTIVIDADES

Por favor, anote en las siguientes líneas sus 3 actividades más importantes y díganos cuánto le han molestado sus síntomas de nariz/ojos para realizar cada actividad durante la última semana marcando el recuadro apropiado.

¿CUANTO LE HAN MOLESTADO SUS SINTOMAS DE NARIZ/OJOS EN CADA UNA DE ESTAS ACTIVIDADES DURANTE LA ULTIMA SEMANA?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo	Actividad no realizada
	0	1	2	3	4	5	6	9
1. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SUEÑO

¿CUANTO LE HAN MOLESTADO CADA UNO DE ESTOS PROBLEMAS DE SUEÑO DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA DEBIDO A SUS SINTOMAS DE NARIZ/OJOS?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
	0	1	2	3	4	5	6
4. Dificultad en dormirse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Despertarse durante la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. No dormir bien por la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA
EN PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS
(SPANISH)
AUTOCUMPLIMENTADO

IDENTIFICACION
DEL PACIENTE _____

FECHA _____

Página 3 de 5

SINTOMAS GENERALES

¿CUANTO LE HAN MOLESTADO LOS SIGUIENTES PROBLEMAS DURANTE LA ULTIMA SEMANA
DEBIDO A SUS SINTOMAS DE NARIZ/OJOS?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderada- mente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
	0	1	2	3	4	5	6
7. Fatiga, falta de energía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Rendir menos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Cansancio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Falta de concentración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Dolor de cabeza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Agotamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA
EN PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS
(SPANISH)
AUTOCUMPLIMENTADO

IDENTIFICACION
DEL PACIENTE _____

FECHA _____

Página 4 de 5

PROBLEMAS PRACTICOS

¿CUANTO LE HAN MOLESTADO CADA UNO DE ESTOS PROBLEMAS DURANTE LA ULTIMA SEMANA DEBIDO A SUS SINTOMAS DE NARIZ/OJOS?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
	0	1	2	3	4	5	6
14. Incomodidad de tener que llevar pañuelo o pañuelos de papel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Tener que frotarse la nariz/los ojos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Tener que sonarse la nariz muchas veces	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SINTOMAS DE LA NARIZ

¿CUANTO LE HAN MOLESTADO CADA UNO DE ESTOS SINTOMAS DURANTE LA ULTIMA SEMANA?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
	0	1	2	3	4	5	6
17. Nariz tapada/congestionada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Mucosidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Estornudos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Goteo desde la nariz a la garganta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA
EN PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS
(SPANISH)
AUTOCUMPLIMENTADO

IDENTIFICACION
DEL PACIENTE _____

FECHA _____

Página 5 de 5

SINTOMAS DE LOS OJOS

¿CUANTO LE HAN MOLESTADO CADA UNO DE ESTOS SINTOMAS DURANTE LA ULTIMA SEMANA?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
	0	1	2	3	4	5	6
21. Picor en los ojos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Lagrimeo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Ojos doloridos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Ojos hinchados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EMOCIONAL

¿CON QUE FRECUENCIA DURANTE LA ULTIMA SEMANA LE HAN MOLESTADO LOS SIGUIENTES SENTIMIENTOS DEBIDO A SUS SINTOMAS DE NARIZ/OJOS?

	Nunca	Casi nunca	Poco tiempo	Parte del tiempo	Gran parte del tiempo	Casi siempre	Siempre
	0	1	2	3	4	5	6
25. Frustrado/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Impaciente o inquieto/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Irritable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Avergonzado/a por sus síntomas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 5

Base de Datos

GRUPO RINITIS. VARIABLES (1)

Clave Id	Variables control		Otras variables		Grado de rinitis	Calidad de vida	Variables independientes			Síntomas con el humo del tabaco				Provocación nasal
	Edad	Sexo	IgE total sérica	ECP			Tabaquismo	RAP	SHAT	Nasales	Faríngeos	Laríngeos	Bronquiales	
591	48	Mujer	108	8,14	Moderada	4,18	Fumador	Si	Si	Si	No	No	Si	Positiva
598	21	Mujer	1181	28	Moderada	1,8	Fumador	Si	Si	Si	Si	No	No	Positiva
611	42	Mujer	967	10,3	Moderada	1,55	Fumador	Si	Si	Si	Si	No	No	Positiva
628	41	Mujer	57,8	16,7	Moderada	3,11	Fumador	Si	Si	Si	Si	No	No	Positiva
678	43	Hombre	83,8	24,5	Moderada	1,42	Fumador	Si	Si	No	No	No	No	Positiva
613	64	Hombre	383	29	Moderada	0,72	Fumador	Si	Si	No	Si	No	No	Negativa
622	39	Mujer	57,9	24,3	Moderada	1,75	Fumador	Si	Si	Si	Si	No	No	Negativa
615	32	Mujer	41,4	22,8	Grave	4,32	No Fumador	Si	Si	Si	No	No	No	Positiva
637	37	Hombre	274	21,7	Moderada	1,72	No Fumador	Si	Si	Si	No	No	No	Positiva
640	59	Hombre	68,7	17,4	Moderada	0,94	No Fumador	Si	Si	No	Si	No	No	Positiva
645	34	Hombre	3929	12,6	Leve	1,99	No Fumador	Si	Si	Si	No	No	Si	Positiva
649	49	Mujer	87,8	9,24	Moderada	2,35	No Fumador	Si	Si	Si	Si	No	No	Positiva
610	49	Mujer	83,7	4,32	Grave	1,46	No Fumador	Si	Si	No	No	No	Si	Negativa
644	35	Mujer	488	16,1	Grave	2,81	No Fumador	Si	Si	No	Si	No	No	Negativa
588	58	Hombre	457	42,1	Leve	2,3	Fumador	No	Si	Si	No	No	Si	Positiva
619	33	Mujer	5,58	6,25	Grave	3,2	Fumador	No	Si	Si	No	Si	Si	Positiva
633	53	Hombre	51,8	7,98	Moderada	2,75	Fumador	No	Si	Si	No	No	Si	Positiva
638	47	Mujer	257	16,8	Leve	0,5	Fumador	No	Si	Si	No	No	No	Positiva
671	37	Hombre	40,7	48,3	Moderada	1,54	Fumador	No	Si	Si	No	No	No	Positiva
594	54	Mujer	85,5	7,87	Moderada	0,72	Fumador	No	Si	No	No	No	Si	Negativa
632	70	Mujer	158	37,6	Leve	0,78	Fumador	No	Si	No	No	No	Si	Negativa
593	22	Mujer	4,07	21,9	Leve	0,52	No Fumador	No	Si	No	Si	No	No	Positiva
630	51	Mujer	25,9	11,1	Moderada	0,87	No Fumador	No	Si	Si	No	No	Si	Positiva
631	43	Mujer	290	11,9	Moderada	1,13	No Fumador	No	Si	No	Si	No	No	Positiva
650	55	Mujer	20,8	9,17	Leve	0,26	No Fumador	No	Si	No	Si	No	Si	Positiva
677	27	Mujer	43,8	4,36	Leve	0,89	No Fumador	No	Si	No	Si	No	No	Positiva
604	49	Mujer	3,22	8,41	Moderada	1,52	No Fumador	No	Si	Si	Si	No	No	Negativa
620	55	Hombre	1449	19,8	Moderada	3,48	No Fumador	No	Si	No	No	No	Si	Negativa
625	45	Hombre	18,7	44,8	Moderada	1,56	No Fumador	No	Si	Si	No	No	No	Negativa
643	62	Hombre	70,4	9,44	Leve	1,1	No Fumador	No	Si	No	No	No	Si	Negativa
646	50	Mujer	3316	13,8	Leve	1,95	No Fumador	No	Si	No	Si	No	No	Negativa
655	67	Mujer	74	9,99	Moderada	1,08	No Fumador	No	Si	Si	Si	No	No	Negativa
667	45	Mujer	4,64	41,4	Moderada	1,44	No Fumador	No	Si	Si	Si	No	No	Negativa
675	41	Hombre	582	32	Moderada	2,84	Fumador	Si	No	No	No	No	No	Negativa
599	21	Mujer	162	12,9	Moderada	0,45	No Fumador	Si	No	No	No	No	No	Positiva
612	34	Hombre	30,7	11,3	Moderada	3,52	No Fumador	Si	No	No	No	No	No	Positiva
624	46	Mujer	439	13,3	Grave	1,44	Fumador	No	No	No	No	No	No	Positiva
629	70	Hombre	225	4,5	Leve	0,68	Fumador	No	No	No	No	No	No	Positiva
585	68	Hombre	166	3,92	Leve	0,32	Fumador	No	No	No	No	No	No	Negativa
627	48	Hombre	133	13	Moderada	2,82	Fumador	No	No	No	No	No	No	Negativa
639	66	Hombre	55,8	15,3	Moderada	1,71	Fumador	No	No	No	No	No	No	Negativa
597	44	Mujer	31,9	42	Leve	0,47	No Fumador	No	No	No	No	No	No	Positiva
635	49	Mujer	48,2	4,52	Moderada	0,58	No Fumador	No	No	No	Si	No	No	Negativa

GRUPO RINITIS. VARIABLES (2)

Clave Id	Pruebas cutáneas							IgE tabaco suero	Determinaciones en lavado nasal									
	Gramíneas	Olivo	Plátano	Arizónica	Artemisia	Látex	Tabaco		Albúmina basal	Albúmina post	IgE total basal	IgE total post	ECP basal	ECP post	Triplasa basal	Triplasa post	MPO basal	MPO post
591	Negativa	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa	Positivas	0,35	1,8	5,7	5,28	2	2	1	1	0,01	4	
598	Positiva	Positiva	Positivo	Positiva	Positiva	Positiva	Positivas	6,81	1,8	5,26	6,06	2	2	1	1	4,9	1,1	
611	Positiva	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,67	6,02	6,49	2	2	1	1	0,01	0,88	
626	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	2,69	4,35	4,71	2	2,23	1	1	17,6	21,9	
678	Positiva	Negativa	Positivo	Positiva	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	5,9	7,22	5,18	2	2,65	1	1	44,6	76,6	
613	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,67	5,77	6,32	2,38	3,61	1	1	3,84	5,9	
622	Negativa	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	4,18	3,45	5,2	5,46	4,77	1	1	49,6	39	
615	Negativa	Negativa	Positivo	Positiva	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,8	4,9	5,66	2	2,32	1	1	0,9	0,9	
637	Positiva	Positiva	Positivo	Positiva	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	6,48	7,59	5,95	2	4,82	1	1	6,2	9,2	
640	Negativa	Negativa	Positivo	Positiva	Positiva	Negativa	Negativas	0,35	2,39	2,38	4,25	2	2	1	1	35,9	21,7	
645	Positiva	Positiva	Positivo	Positiva	Negativa	Negativa	Negativas	4,17	6,31	6,42	5,83	6,21	2,76	1	1,22	70,3	212,1	
649	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa	Negativas	0,35	3,9	7,07	4,06	2	2	1	1	4,6	5	
610	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,67	5,95	5,6	2	2	1	1	1,47	1,39	
644	Negativa	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,73	5,68	4,77	2	2	1	1	4,1	8	
588	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,8	5,49	5,46	2	2	1	1	17,3	8,7	
619	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,73	4,82	4,9	2	2	1	1	4,3	2,6	
633	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,8	6,16	5,57	2	2	1	1	0,88	0,8	
638	Negativa	Negativa	Positivo	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,73	4,15	5,17	2	2	1	1	4,1	5,2	
671	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	6,01	2,23	5,77	5,12	2	2	2,32	71,4	32	
594	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,73	6,28	6,74	2	2	1	1	3,4	3	
632	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,73	4,6	4,72	2	2	1	1,69	0,68	3,6	
593	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,8	5,49	6,31	2,24	2	1	1	2,13	13,5	
630	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	4,94	5,34	5,35	4,39	2,43	1	1	56,7	40	
631	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,8	5,66	6,54	2	2	1	1	1	0,88	
660	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	2,25	2,17	4,51	4,47	2	2	1	5	4	
677	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	9,52	11,9	5,67	4,87	4,53	1	1	148	250	
604	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,8	5,7	5,86	2	2	1	1	10,1	11,2	
620	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	10,6	7,14	8	7,78	6,38	4,26	1	37,6	22,4	
625	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,8	5,33	5,88	3,14	2	1	1	5,7	21,7	
643	Negativa	Positiva	Positivo	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,73	4,29	4,69	2	2	1	2,59	1,6	5,5	
646	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	6,9	10,3	3,7	4,18	2	1	1	15,02	26,7	
665	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	3,41	3,01	5,2	5,1	2	2	1	0,3	11,4	
667	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	8,74	10,6	5,17	5,38	5,73	3,13	1	253	185	
675	Positiva	Positiva	Positivo	Positiva	Positiva	Positiva	Negativas	0,35	13,8	8,49	9,69	7,37	2	5,68	1	221	183	
599	Positiva	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,8	5,6	5,77	2	2	1	1	3,7	4,1	
612	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,64	1,8	10,3	5,85	5,25	3,82	1	1,28	2,4	4,8	
624	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,73	4,99	5,09	2	3,4	1	1	6,7	158,5	
629	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,73	4,87	4,71	3,22	2	1	1	116,2	37,4	
595	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,67	6,37	6,03	2	2	1	1	1,7	2,5	
627	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,73	4,42	5,11	2	2	1	1	2,1	4,8	
639	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,73	4,11	5,23	2	2	1	1	2,9	6,7	
597	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	1,67	5,1	6,32	2	2	1	1	16,1	4,5	
635	Positiva	Positiva	Positivo	Positiva	Negativa	Negativa	Negativas	0,35	4,4	4,47	4,85	3,46	5,03	1	1	12	23,7	

GRUPO CONTROL. VARIABLES (1)

Clave Id	Variables control		Otras variables		Calidad de vida	Variables independientes			Síntomas con el humo del tabaco					Provocación nasal
	Edad	Sexo	IgE total sérica	ECP		Tabaquismo	RAP	SHAT	Nasales	Faringeos	Laríngeos	Bronquiales		
589	24	Hombre	221	18,6	0,61	Fumador	Si	Si	Si	Si	No	No	Negativa	
592	40	Mujer	263	43,4	0	No Fumador	Si	Si	Si	No	No	No	Si	Positiva
642	27	Mujer	550	53,6	0	No Fumador	Si	Si	Si	No	No	No	Si	Negativa
682	52	Mujer	42,6	41,9	0	No Fumador	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	Negativa
676	43	Mujer	470	12	0	Fumador	No	Si	Si	No	Si	No	No	Positiva
587	55	Mujer	13,1	9,44	0	Fumador	No	Si	Si	No	Si	No	No	Negativa
669	38	Mujer	52,3	27,2	0	Fumador	No	Si	Si	No	No	No	Si	Negativa
585	61	Mujer	2	4,7	0	No Fumador	No	Si	Si	No	Si	No	No	Negativa
586	43	Hombre	179	3,48	0,78	No Fumador	No	Si	Si	No	Si	Si	Si	Negativa
623	21	Mujer	6,32	19,8	0	No Fumador	No	Si	No	Si	No	No	No	Negativa
668	30	Mujer	150	6,5	0	No Fumador	No	Si	Si	No	No	No	No	Negativa
665	26	Mujer	55	8,3	0,63	No Fumador	No	Si	Si	No	No	No	No	Negativa
658	45	Mujer	43,8	8,86	0,08	Fumador	Si	No	No	No	No	No	No	Negativa
673	46	Mujer	6,8	7,2	0,58	Fumador	Si	No	No	No	No	No	No	Negativa
681	53	Mujer	20,7	7,08	0	No Fumador	Si	No	No	No	No	No	No	Positiva
647	49	Mujer	521	22,1	0	Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Positiva
659	50	Mujer	45,6	18,8	0	Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Positiva
641	47	Hombre	59,4	4,78	0	Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
651	59	Hombre	22,2	31,8	0	Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
652	23	Mujer	48,2	13,1	0,23	Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
656	50	Hombre	33	24	0,33	Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
661	21	Mujer	14,6	20,2	0	Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
679	21	Mujer	128	2,57	0	Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
680	27	Mujer	78,4	16,7	0	Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
583	33	Mujer	60	8,34	0	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Positiva
670	39	Hombre	8,71	7,84	0	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Positiva
590	53	Hombre	29,3	12	0	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
628	62	Mujer	6,28	6,25	0	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
634	50	Mujer	2	6,53	0,32	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
648	46	Mujer	17,3	17	0	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
653	23	Mujer	136	5,95	0,04	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
654	25	Mujer	135	7,41	0	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
663	38	Mujer	4,69	26,5	0,08	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
665	36	Hombre	41,9	4,63	0	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
666	46	Mujer	173	58,9	0	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
672	36	Hombre	4,38	12	0	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
674	21	Hombre	19,1	35,6	0	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
683	28	Mujer	121	9,97	0	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa
684	53	Hombre	10,5	12,4	0	No Fumador	No	No	No	No	No	No	No	Negativa

GRUPO CONTROL. VARIABLES (2)

Id	Pruebas cutáneas							IgE tabaco suero	Determinaciones en lavado nasal								
	Gramíneas	Olivo	Plátano	Arizónica	Artemisia	Látex	Tabaco		Albúmina basal	Albúmina post	IgE total basal	IgE total post	ECP basal	ECP post	Triptasa basal	Triptasa post	MPO basal
589	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva	Negativa	Negativas	3,66	2,25	5,36	5,68	2	2	1	1	1,76	1,1
592	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,8	1,8	5,47	5,78	3,84	2	1	1	33,7	0,01
642	Positiva	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa	Positiva	Positivas	2,93	1,73	5,22	5,01	3	2	1	1	76,2	24,5
682	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	1,73	6,23	5,63	2	2	1	1	37,7	73,8
676	Positiva	Positiva	Positivo	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	12,5	4,63	7,64	4,94	2	2	1	1	14,4	3,7
587	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,79	1,79	5,28	4,74	2,63	3,46	1	1	89	92
669	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	2,67	1,73	4,48	4,84	2	2	1	1	187	174
585	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,8	1,8	5,45	4,97	2	2	1	1	10	16,2
586	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	2,54	2,61	5,14	5,99	17,3	14,7	1	1	40	41
623	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	1,73	5,82	6,21	2	2	1	1	5,8	8,4
668	Negativa	Positiva	Positivo	Negativa	Positiva	Negativa	Negativas	3,9	3,68	5,03	5,67	2	2	1	1	122	93
685	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	1,73	5,98	4,98	2	2	1	1	16,9	14
658	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	2,17	4,67	3,94	3,98	2	2	1	1	17,2	11
673	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	1,73	4,81	4,21	2	2	1	1	7,2	73,3
681	Positiva	Positiva	Positivo	Positiva	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	1,73	6,08	6,1	2	2	1	1	33,9	30,8
647	Positiva	Positiva	Positivo	Positiva	Positiva	Positiva	Positivas	7,2	19,4	4,8	4,65	2	2	1	1	11,9	5,1
659	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	1,73	4,97	4,8	2	2	1	1	2,2	5
641	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	1,73	4,72	4,5	2	2	1	1	9,9	2,4
651	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	4,27	4,92	4,25	4,93	2	2	1	1	34,6	11,6
652	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	21	20,3	4,24	4	2	2	1	1	159	271
656	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	5,35	15,4	3,69	4,45	2	2	1	1	28,8	66,9
661	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	7,68	2,37	4,28	4,95	2	2	1	1	71,8	55,5
679	Negativa	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	1,73	5,76	4,93	2	2,5	1	1	14,8	33,9
680	Positiva	Positiva	Positivo	Positiva	Positiva	Positiva	Positivas	1,73	1,73	5,48	4,8	2	2	1	1	4,2	2,2
583	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	58,5	46,4	6,65	4,53	14,1	13,4	1	1	446	342
670	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	3,28	3,8	4,85	5,18	2	2	1	1	54,6	61,1
590	Positiva	Positiva	Positivo	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	2,94	2	4,5	5,34	2	2	1	1	61,5	43,7
628	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	1,73	5,13	4,37	2	2	1	1	6,5	8,7
634	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	1,73	4,32	4,4	2	2	1	1	11,6	5,7
648	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	6,07	13,1	4,79	4,62	2	2	1	1	35,1	44,6
653	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	14,1	16,9	3,96	4,98	2,08	2,34	1	1	149	13,5
654	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	17,4	41,8	4,86	4,41	2	2	1	1	13,5	19,1
663	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	2,54	1,73	5,15	5,68	2	2	1	1	59,2	42,2
665	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	2,68	5,01	4,39	2	2	1	1	33,2	27,8
666	Positiva	Negativa	Positivo	Positiva	Positiva	Negativa	Negativas	1,73	1,73	5,23	5,29	2	2	1	1	26	39,7
672	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	5,71	3,36	5,25	4,82	2	2	1	1	169	140
674	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	1,73	5,94	5,26	2	2	1	1	13,1	23,9
683	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa	Positiva	Negativa	Negativas	1,73	1,73	6,64	5,04	2	2	1	1	24,5	29,4
684	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativas	1,73	1,73	3,97	5,62	2	2	1	1	76	22,4

8. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Igea JM. Diccionario inglés-español de alergología e inmunología clínica. Madrid: Schering Plough; 2008. p. 192.
- ² WHO. The European Tobacco Control Report 2007. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2007.
- ³ Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M. Mortality from Smoking in Developed Countries 1950-2000. Disponible desde Internet en: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~tobacco/>.
- ⁴ Banegas J, Estapé J, González J, López V, Pardell H, Salvador T, et al. Exposición involuntaria al humo ambiental de tabaco: revisión actualizada y posibilidades de actuación. *Semergen* 1999;25:702-11.
- ⁵ E.P.A. Respiratory Health Effects of Passive Smoking. Environmental Protection Agency 600/6-90/006F. December 1992. Washington.
- ⁶ Stanbury M, Chester D, Hanna EA, Rosenman KD. How many deaths will it take? A death from asthma associated with work-related environmental tobacco smoke. *Am J Ind Med*. 2008; 51 (2): 111-6.
- ⁷ Vineis P, Airoldi L, Veglia F, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *Br Med J* 2005; 330(7486):277-83.
- ⁸ U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.
- ⁹ Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (CMCT OMS). Disponible desde Internet en: <http://www.who.int/fctc/es/>
- ¹⁰ European Comission. "Attitudes of Europeans towards tobacco", Special Eurobarometer 239, January 2006.
- ¹¹ Ley 28/2005 de 26 de diciembre de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. BOE núm. 309.27/12/2005. Disponible desde Internet en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/legislacion.htm#regulacion>
- ¹² Informe de resultados. Encuesta sobre conocimientos, actitudes, creencias y conductas en relación al consumo de tabaco. Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo. Disponible desde Internet en: http://www.cnpt.es/docu_pdf/Informe_Encuesta_08.pdf
- ¹³ Encuesta Nacional de Salud. Instituto Nacional de Estadística. Disponible desde Internet en: <http://www.ine.es>
- ¹⁴ Ley 42/2010 de 30 de diciembre por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de diciembre de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. BOE núm. 318.31/12/2010. Disponible desde Internet en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/legislacion.htm#regulacion>

- ¹⁵ Informe del Estado de salud de la Población de la Comunidad de Madrid, 2007. Objetivo 12. Reducir los daños derivados de las drogas, el alcohol y el tabaco. Disponible desde Internet en: <http://www.madrid.org/cs/>
- ¹⁶ Plan Regional de prevención y control del tabaquismo en la Comunidad de Madrid 2.005-2.007. Disponible desde Internet en: <http://www.madrid.org/cs/>
- ¹⁷ Gallardo J, Sánchez I, Almonacid C. Planta del tabaco. Composición físico-química del humo del tabaco. Patología asociada a su consumo. En Jiménez CA, Solano S, eds. Tabaquismo. Monografías Neumomadrid. Madrid; Ergon: 2004.
- ¹⁸ AGRALIA. Portal agrario de la Junta de Extremadura. Consejería de agricultura y desarrollo rural. Disponible desde Internet en: http://aym.juntaex.es/sectores/agricultura/tabaco/integrada_tabaco.htm
- ¹⁹ Monografía tabaco. Revista Adicciones. Editor Becoña E. 2004 16, sup. 4: 143-153. Disponible desde Internet en: <http://www.socidrogalcohol.org>.
- ²⁰ Información disponible desde Internet en: <http://www.snuffbox.org.uk/What is>
- ²¹ Hoffmann D, Djordjevic MV. Chemical Composition and Carcinogenicity of Smokeless Tobacco. Adv Dent Res 1997; 11: 322-9.
- ²² Información disponible desde Internet en: <http://www.snus.com/information/snus-health.html>
- ²³ Sánchez Agudo L. ¿Qué fumamos? En: Menos Humos: Decídase a vencer por fin al tabaco. Barcelona; Planeta: 2003.
- ²⁴ Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. J Toxicol Environ Health 1997; 50(4):307-64.
- ²⁵ Álvarez JF. El tabaquismo como problema de salud pública. En: Barrueco M, Hernández MA, Torrecilla M, editores. Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo. 3ª ed. Madrid; Argón: 2006. p.21-76.
- ²⁶ Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sánchez F, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: A role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(4):477-88.
- ²⁷ Wright HE, Burton WW, Berry Jr. RC. Soluble browning reaction pigments of aged Burley tobacco. I. The nondialyzable fraction. Arch Biochem Biophys. 1960; 86(1): 94-101.
- ²⁸ Becker CG, Dubin T, Wiedmann HP. Hypersensitivity to tobacco antigen. Proc Natl Acad Sci USA. 1976; 73 (5): 1712-16.
- ²⁹ Becker CG, Hajjar DP, Hefton JM. Tobacco constituents are mitogenic for arterial smooth-muscle cells. Am J Pathol 1985; 120(1):1-5.
- ³⁰ Becker CG, Dubin T. Activation of factor XII by tobacco glycoprotein. J Exp Med. 1977; 146: 457-67.
- ³¹ Koethe SM, Nelson KE, Becker CG. Activation of the classical pathway of complement by tobacco glycoprotein (TGP). J Immunol 1995; 155(2):826-35.
- ³² Lehrer SB, Barbandi F, Taylor JP, Salvaggio JE. Tobacco smoke "sensitivity"--is there an immunologic basis? J Allergy Clin Immunol 1984; 73(2):240-5.

- ³³ Swain AP, Cooper JE, Stedman RL. Large-scale fractionation of cigarette smoke condensate for chemical and biologic investigations. *Cancer Res* 1969; 29 (3):579-83.
- ³⁴ Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(25):13915-20.
- ³⁵ A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US Public Health Service report: the Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA* 2000; 283 (24):3244-54.
- ³⁶ The American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*. 4th edition. DSMIV. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- ³⁷ Clasificación Internacional de las Enfermedades. Disponible desde Internet en: <http://www.madrid.org/iestadis/fijas/clasificaciones/cie10.htm>
- ³⁸ Picciotto M R, Brunzell DH, Caldarone BJ. Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neuroreport* 2002; 13(9):1097-106.
- ³⁹ Oliveira-Maia AJ, Stapleton-Kotloski JR, Hlyall V, Phan TH, Mummalaneni S, Melone P, et al. Nicotine activates TRPM5-dependent and independent taste pathways. *PNAS* 2009; 106 (5): 1596-601
- ⁴⁰ Yamagiwa K, Ichikawa K. Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. *J Cancer Res* 1918; 3: 1-21.
- ⁴¹ Cardesa A. *Carcinogenesi química i prevenció del càncer*. Barcelona: Real Academia de Medicina de Catalunya; 1993.
- ⁴² US Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking: cancer and chronic lung disease in the workplace. A report of the Surgeon General Office on smoking and health*. Rockville: US dept. Health and Human Services, Public Health Service; 1985.
- ⁴³ Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. *Br Med J* 1956; 2(5001):1071-81.
- ⁴⁴ Jiménez Ruiz CA. *Patología producida por el consumo de tabaco*. En: *Manuales SEPAR*. Vol. 1. Tabaquismo. Madrid; Grupo Aula Médica SA: 1995.
- ⁴⁵ Chow WH, Swanson CA, Lissowska J, et al. Risk of stomach cancer in relation to alcohol, tea and coffee in Warsaw, Poland. *Int J Cancer* 1999; 81: 871-6.
- ⁴⁶ American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2008*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2008. Disponible desde Internet en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/ano/HealthProfessional>
- ⁴⁷ Nordenvall C, Nilsson PJ, Ye W, Nyrén O. Smoking, snus use and risk of right- and left-sided colon, rectal, and anal cancer, a 37-year follow-up study. *Int J Cancer*. DOI:10.1002/ijc.25305.
- ⁴⁸ Winder EL, Mushinski MH, Spicak V. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancer. *Cancer* 1977; 40 Suppl 4: 1872-8.
- ⁴⁹ Sherman CB. Health effects of cigarette smoking. *Clin Chest Med* 1991; 12(4): 643-58.
- ⁵⁰ Gangl K, Reininger R, Bernhard DR, Campana, Pree I, ReisingerJ, et al. Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium. *Allergy* 2009; 64(3): 398-405.

- ⁵¹ Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction *Brit Med J* 1977; 1: 1645-48.
- ⁵² Agustí A. Susceptibilidad a la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2000; 36 Supl 3: 28-31.
- ⁵³ Wilson SE, Robert S, Kahn RS, Khoury J, Lanphear BP. Racial Differences in Exposure to Environmental Tobacco Smoke among Children. *Environ Health Perspect* 2005; 113(3): 362-7.
- ⁵⁴ Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80: 501-22.
- ⁵⁵ Shaheen SO, Sterne JA, Tucker JS, Florey CD. Birth weight, childhood lower respiratory tract infection, and adult lung function. *Thorax* 1998; 53: 549-53.
- ⁵⁶ Tager IB. Passive smoking. Bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Resp Dis* 1988; 138: 507-9.
- ⁵⁷ Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax* 1997; 52: 895-9.
- ⁵⁸ Tashkin DP, Detels R, Simmons M, Liu H, Coulson AH, Sayre J, et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease: XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1209-17.
- ⁵⁹ Grievink L, Henriëtte HA, Ocké MC, van 't Veer P, Kromhout D. Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function: the MORGEN study. *Thorax* 1998; 53: 166-71.
- ⁶⁰ Luisetti M, Piccioni PD, Kramps JA, Dijkman JH. Elastasa, elastasa inhibitors and chronic obstructive lung disease. *Med Tijdschr Geneesk* 1990; 134 (23): 1127-30.
- ⁶¹ Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Björnsson E, Ellbjär S, Järvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 Pt 1):920-4.
- ⁶² Polosa R, Knoke JD, Russo C, Piccillo G, Caponnetto P, Sarvà M, Proietti L, Al-Delaimy WK. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(6):1428-34.
- ⁶³ Thomson N, Chaudhuri R, Livingston E. Active cigarette smoking and asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1471-1475.
- ⁶⁴ MacNee W, Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S58-65.
- ⁶⁵ Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA, Kozhuhov MA, Panfilov VI. Tobacco smoking, fruit and vegetable intake modify association between -21a>T polymorphism of catalase gene and risk of bronchial asthma. *J Asthma* 2009; 46 (3): 217-24.
- ⁶⁶ Sadeghnejad A, Karmaus W, Arshad SH, Kurukulaaratchy R, Huebner M, Ewart S. IL-13 gene polymorphisms modify the effect of exposure to tobacco smoke on persistent wheeze and asthma in childhood, a longitudinal study. *Respir Res* 2008; 9: 2-12. Disponible desde Internet en: <http://respiratory-research.com/content/9/1/2>
- ⁶⁷ Giovanni Invernizzi G, Ruprecht A, De Marco C, Mazza R, Nicolini G, Boffi R. Inhaled steroid/tobacco smoke particle interactions: a new light on steroid resistance. *Respir Res*

2009; 10: 48-58. Disponible desde Internet en <http://respiratory-research.com/content/10/1/48>

⁶⁸ Armentia A, Bartolomé B, Puyo M, Pardo M, Calderón S, Asensio T, et al. El tabaco como alérgeno en enfermedad bronquial obstructiva. Estudio preliminar. *Alergol Inmunol Clin* 2005; 20: 14-27.

⁶⁹ Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 159-66.

⁷⁰ De Lucas P, Rodríguez JM, Buendía MJ. Manual de Tabaquismo SEPAR. 2ª Ed: Masson. Barcelona 2002.

⁷¹ Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a Risk Factor for Sleep-Disordered Breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154 (19):2219-24.

⁷² Pavlidis P, Nikolaidis V, Anogeianaki A, Koutsonikolas D, Kekes G, Anogianakis G. Evaluation of young smokers and non-smokers with Electrogustometry and Contact Endoscopy. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2009. 9:9. Disponible desde Internet en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6815/9/9>

⁷³ MacFarlane GD, Herzberg ML, Wolff LF, Hardie NA. Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontology* 1992; 63: 908-13.

⁷⁴ Fang MA, Frost P, Iida-Klein A, T. Hahn T. Effects of nicotine on cellular function in UMR 106-01 osteoblast-like cells. *Bone* 1991; 12 (4): 283-6.

⁷⁵ Baumert M, Johnson G, Kaldahl W, Patil K, Kalkwarf KL. The effect of smoking and the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994; 2: 91-7.

⁷⁶ Baehni PC, Kamma JJ, Nakou M. Clinical and microbiological characteristics of smokers with early onset periodontitis. *J Periodont Research* 1999; 34: 25-33.

⁷⁷ Carrión F. El Tabaquismo Pasivo. *Prev Tab* 2005; 7: 1-2.

⁷⁸ Chen Y. Environmental tobacco smoke, low birth weigh and hospitalization for respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 54-8

⁷⁹ Wang IJ, Sieh WS, Wu KY, Guo YL, Wang YH, Jee SH, Chen PC. Effect of gestational smoke exposure on atopic dermatitis in the offspring. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(7): 580-6.

⁸⁰ Becoña E, Vázquez FL. Las mujeres y el tabaco: características ligadas al género. *Rev Esp Salud Pública* 2000; 74(1): 13-23.

⁸¹ Hernández I, Romero Palacios PJ, González JM, Romero A. Tabaquismo en la mujer. Revisión y estrategias futuras. *Prev Tab* 2000; 2: 45-54.

⁸² Ribera HM, Ferrándiz C. Las arrugas del fumador [Editorial] *Med clín (Barc)* 1994; 102(9): 333-4.

⁸³ Anderson R, Theron AJ, Richards GA, Myer MS, van Rensburg AJ. Passive smoking by humans sensitizes circulating neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 3(1): 570-4.

⁸⁴ Bernal-Madrado MA, Ham-Carrillo MS. Efecto del tabaco sobre el sistema inmune I. La producción del factor inhibidor de la migración celular en presencia de extracto de tabaco como antígeno en sujetos fumadores y no fumadores. *Gac Med Mex.* 1981; 117(10): 412-4.

- ⁸⁵ Ouyang Y, Virasch N, Hao P, Aubrey MT, Mukerjee N, Bierer BE, et al. Suppression of human IL-1 β , IL-2, IFN- γ , and TNF- α production by cigarette smoke extracts. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(2): 280-7.
- ⁸⁶ Vassallo R, Tamada K, Lau JS, Kroening PR, Chen L. Cigarette Smoke Extract Suppresses Human Dendritic Cell Function Leading to Preferential Induction of Th-2 Priming. *J Immunol* 2005; 175 (4): 2684-91.
- ⁸⁷ Gerrard JW, Heiner DC, Ko CG, Mink J, Meyers A, Dosman A. Immunoglobulin levels in smokers and nonsmokers. *Ann Allergy* 1980; 44: 261-2.
- ⁸⁸ Kauffman F, Neukirch F, Korobaeff M, Marne MJ, Claude JR, Lellouch J. Eosinophils, smoking and lung function. An epidemiologic survey of 912 working men. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1172-5.
- ⁸⁹ Ronchetti R, Macri F, Ciofetta G, Indinnimeo L. Increased serum IgE and increased prevalence of eosinophilia in 9-year-old children of smoking parents. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 400-7.
- ⁹⁰ Ownby DR, McCullough J. Passive exposure to cigarette smoke does not increase allergic sensitization in children. *J Allergy Clin Immunol* 1988 Oct; 82(4): 634-8.
- ⁹¹ Burrows B, Halonen M, Lebowitz MD, Knudson RJ, Barbae EA. The relationship of serum immunoglobulin E, allergy skin tests, and smoking to respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70 (3): 199-204.
- ⁹² Miyake Y, Miyamoto S, Ohya Y, Sasaki S, Matsunaga I, Yoshida T, et al. Relationship between active and passive smoking and total serum IgE levels in Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135(3): 221-8.
- ⁹³ Byron KA, Varigos GA, Wootton AM. IL-4 production is increased in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol* 1994; 95 (2): 333-6.
- ⁹⁴ Francus T, Romano PM, Manzo G, Fonacier L, Arango N, Szabo P. IL-1, IL-6, and PDGF mRNA expression in alveolar cells following stimulation with a tobacco-derived antigen. *Cell Immunol* 1992; 145(1): 156-74.
- ⁹⁵ Feghali-Bostwick CA, Gadgil AS, Otterbein LE, HPilewski JM, Stoner MW, Csizmadia E, et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 156-63.
- ⁹⁶ Seung-Hyo L, Goswami S, Sangeeta, Grudo A, Song L, Bandi V, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nature Medicine* 2007; 13 (5): 567-9.
- ⁹⁷ Chowdhury P, Bone RC, Louria DB, Rayford PL. Effect of cigarette smoke on human serum trypsin inhibitory capacity and antitrypsin concentration. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126 (1): 177-9.
- ⁹⁸ Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* 2001; 17: 946-53.
- ⁹⁹ Tollerud DJ, Weiss ST, Leung DYM. Elevated soluble interleukin-2 receptors in young healthy cigarette smokers. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1992; 97(1): 25-30.
- ¹⁰⁰ Feleszko W, Zawadzka-Krajewska A, Matysiak K, Lewandowska D, Peradzyńska J, Dinh QT, et al. Parental tobacco smoking is associated with augmented IL-13 secretion in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(1): 97-102.

- ¹⁰¹ Ramazzini B, Moralejo JL, Pejenaute F. Tratado de las enfermedades de los artesanos. Moralejo JL, Pejenaute F eds. Madrid; Instituto Nacional de la Salud: 1999.
- ¹⁰² Popescu IG, Paun R, Molner C, Olaru C, Gheorghiu T, Iota C. Contributions to the study of tobacco allergy. *Rev Roum Med Intern* 1964; 1: 427-35.
- ¹⁰³ Kjærgaard S, Pedersen OF. Dust exposure, eye redness, eye cytology and mucous membrane irritation in a tobacco industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1989; 6: 519-25.
- ¹⁰⁴ Ghosh SK, Parikh JR, Gokani VN, Rao MN, Kashyap SK, Chatterjee SK. Studies on occupational health problems in agricultural tobacco workers. *J Soc Occup Med* 1980; 30: 113-7.
- ¹⁰⁵ Swinker M, Meredith JT. A seizure in the tobacco field. Green tobacco sickness. *N C Med J* 2000; 61(1): 390-2.
- ¹⁰⁶ Mustajbegovic J, Zuskin E, Schachter N, Kern J, Luburic-Milas M, Pucarín J, Respiratory Findings in Tobacco Workers. *Eur Respir J* 1994; 7: 173-185.
- ¹⁰⁷ Uitti J, Nordman H, Huuskonen MS, Roto P, Husman K, Reiman M. Respiratory health of cigar factory workers. *Occup Environ Med* 1998; 55(12): 834-839.
- ¹⁰⁸ Huuskonen MS, K Husman, Järvisalo J, Korhonen O, Kotimaa M, Kuusela T, et al. Extrinsic allergic alveolitis in the tobacco industry. *Br J Ind Med* 1984; 41: 77-83.
- ¹⁰⁹ Chloros D, Sichletidis L, Kyriazis G, Vlachogianni E, Kottakis I, Kakoura M. Respiratory effects in workers processing dried tobacco leaves. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32 (6): 344-51.
- ¹¹⁰ Black A, Evans JC, Hadfield EH, Macbeth RG, Morgan A, Walsh M. Impairment of nasal mucociliary clearance in woodworkers in the furniture industry. *Br J Ind Med* 1974; 31(1): 10-7.
- ¹¹¹ Muramatsu TA, Weber S, Akermann F. An experimental study on irritation and annoyance due to passive smoking. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 51(4): 305-17.
- ¹¹² Small P, Barret D. Nonspecific nasal reactivity and smoking. *Ann Allergy* 1994; 73: 114-6.
- ¹¹³ Redmond DE Jr. Tobacco and cancer: The first clinical report, 1761. *N Engl J Med* 1970; 282:18-23.
- ¹¹⁴ Yee KK, Pribitkin EA, Beverly J, Cowart BJ, Vainius AA, Klock CT, et al. Smoking-associated Squamous Metaplasia in Olfactory Mucosa of Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Toxicol Pathol* 2009; 37: 594-8.
- ¹¹⁵ Zheng W, Blot WJ, Shu XO, Diamond EL, Gao YT, Ji BT, Fraumeni JF. A population based case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses in Shanghai. *Int J Cancer* 1992; 52: 557-61.
- ¹¹⁶ Elwood JM. Wood exposure and smoking: Association with cancer of nasal cavity and paranasal sinuses in British Columbia. *CMAJ* 1981; 124: 1573-77.
- ¹¹⁷ Zhen W, McLaughlin JK, Chow WH, Chien HT, Blow WJ. Risk factors for cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses among white men in the United States. *Am J Epidemiol* 1993; 138(11): 965-72.
- ¹¹⁸ Hirayama T. Cancer mortality in nonsmoking women with smoking husbands based on a large-scale cohorte study in Japan. *Prev Med* 1984; 13: 680-90.

- ¹¹⁹ Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kreindler JL, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23(2): 117-22.
- ¹²⁰ Corbo GM, Foresi A Bonfetti P, et al. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Arch Dis Child* 1989; 65: 546-50.
- ¹²¹ Bascom R, Kulle T, Kagey-Sobotka A, Proud D. Upper respiratory tract environmental tobacco smoke sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(6): 1304-11.
- ¹²² Willes SR, Fitzgerald TK, Bascom R. Nasal inhalation challenge studies with sidestream tobacco smoke. *Arch Environ Health* 1992; 47(3): 223-30.
- ¹²³ Willes SR, Fitzgerald TK, Permutt T. Acute respiratory response to prolonged moderate levels of sidestream tobacco smoke. *J Toxicol Environ Health* 1998; 53: 193-209.
- ¹²⁴ Syabbalo NC, Bungaard A, Entholm P, Schmidt JG. Measurement and regulation of nasal airflow resistente in man. *Rhinology* 1986; 24: 87-101.
- ¹²⁵ Dor P, Arnaud A, Barre A, Charpin J. Frequence des rhinites croniques dans une population d'adultes jeunes. Influence de l'allergie pollinique et du tabaquisme. *Poumon et la coeur* 1980; 36: 179-71.
- ¹²⁶ Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Neukirch F, Kauffmann F. Relationship of upper airway disease to tobacco smoking and allergic markers: a cohort study of men followed up for 5 years. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114(2): 193-201.
- ¹²⁷ Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raheison C, Kopferschmitt C, Pauli G, Taytard A, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy* 2004; 34(7): 1017-23.
- ¹²⁸ Hellgren J, Lillienberg L, Jarlstedt J, Karlsson G, Torén K. Population-based study of non-infectious rhinitis in relation to occupational exposure, age, sex, and smoking. *Am J Ind Med* 2002; 42(1): 23-8.
- ¹²⁹ Briggs RD, Wright ST, Cordes S, Calhoun KH. Smoking in chronic rhinosinusitis: a predictor of poor long-term outcome after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2004; 114(1): 126-8.
- ¹³⁰ Min YG, Jung HV, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996; 253: 435-9.
- ¹³¹ Shimizu K, Konno S, Shimizu K, Isada A, Takahashi A, Hattori T, et al. Prevalence of adult asthma and allergic rhinitis in Kamishihoro town, Hokkaido--association with smoking habit and obesity. *Arerugi* 2008; 57(7): 835-42.
- ¹³² Bousquet PJ, Cropet C, Klossek JM, Allaf B, Neukirch F, Bousquet J. Effect of smoking on symptoms of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103(3): 195-200.
- ¹³³ Plavec D, Godnic-Cvar J. Lack of correlation between nonspecific nasal and bronchial reactivity in allergic rhinitis subjects. *Lung* 1999; 177(3): 169-77.
- ¹³⁴ California Environmental Protection Agency. Office of Environmental Health Hazard Assesment. Health effect of exposure tobacco smoke. *OEHA* 1997.
- ¹³⁵ Owen GO, Canter JR, Robinson A. Snoring, apnoea and ENT symptoms in the paediatric community. *Clin Otolaryngol* 1996; 21: 130-4.

- ¹³⁶ Corbo GM, Fuciarelli, F Foresi A, De Benedetto F. Snoring in children: Association with respiratory symptoms and passive smoking. *BMJ* 1989; 299: 1491-4.
- ¹³⁷ Vinke JG, KleinJan A, Severijnen LW, Fokkens WJ. Passive smoking causes an 'allergic' cell infiltrate in the nasal mucosa of non-atopic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 51(2):73-81.
- ¹³⁸ Vachier I, Vignola AM, Chiappara G, Bruno A, Meziane H, Godard P, et al. Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and without COPD. *Thorax*. 2004; 59(4): 303-7.
- ¹³⁹ Tanou K, Koutsokera A, Kiropoulos TS, Maniati M, Papaioannou AI, Georga K, et al. Inflammatory and oxidative stress biomarkers in allergic rhinitis: the effect of smoking. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(3): 345-53.
- ¹⁴⁰ Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 414: 1-21.
- ¹⁴¹ Angioni AM, Fanciulli G, Corchia C. Frequency of and risk factors for allergy in primary school children: results of a population survey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1989; 3(3): 248-55.
- ¹⁴² Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. Parental smoking and allergic sensitization in children. *Thorax* 1998; 53: 117-23.
- ¹⁴³ Wittig HJ, McLaughlin ET, Leifer KL, Belloit JD. Risk factors for the development of allergic disease: Analysis of 2190 patient records. *Ann Allergy* 1978; 41: 84-8.
- ¹⁴⁴ Wüthrich B, Schindler C, Medici TC, Zellweger JP, Leuenberger PH and SAPALDIA-Team. IgE levels, atopy markers and hay fever in relation to age, sex and smoking status in a normal adult swiss population. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 396-40.
- ¹⁴⁵ Magnusson LL, Olesen AB, Wennborg H, Olsen J. Wheezing, asthma, hayfever, and atopic eczema in childhood following exposure to tobacco smoke in fetal life. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(12): 1550-6.
- ¹⁴⁶ Lannerö E, Wickman M, van Hage M, Bergström A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008; 63(2): 172-6.
- ¹⁴⁷ Friguls B, Garcia-Algar O, Puig C, Figueroa C, Sunyer J, Vall O. Exposición prenatal y posnatal al tabaco y síntomas respiratorios y alérgicos en los primeros años de vida. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(12): 585-90.
- ¹⁴⁸ Diaz-Sanchez D, Rumold R, Gong H Jr. Challenge with environmental tobacco smoke exacerbates allergic airway disease in human beings. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (2): 441-6.
- ¹⁴⁹ Harkavy J, Herald C. Tobacco sensitivity in thromboangitis obliterans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1932; 30:104-7.
- ¹⁵⁰ Harkavy J. Tobacco sensitization in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1937; 36: 381-3
- ¹⁵¹ Zussman BM. Atopic Symptoms Caused by Tobacco Hypersensitivity. *Southern Medical Journal* 1968; 61(11): 1175-8.
- ¹⁵² Zussman BM. Tobacco sensitivity in allergic population. *The Journal of Asthma Research* 1974; 11(4): 159-67.

-
- ¹⁵³ Zussman BM. Tobacco sensitivity in the allergic population: a review with results of desensitization with 10 percent whole leaf tobacco extract. *Ann Allergy* 1980; 45: 304-9.
- ¹⁵⁴ Becker CG, Levi R, Zavecz J. Induction of IgE antibodies to antigen isolated from tobacco leaves and from cigarette smoke condensate. *Am J Pathol* 1979; 96(1): 249-55.
- ¹⁵⁵ Romanski B, Broda S, Swiatkowski M, Zbikowska M. The immunologic response to tobacco antigens in smokers. III. Type III hypersensitivity skin reactions and specific serum precipitins to four different tobacco extracts in patients suffering from coronary artery disease. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1979; 7(3): 187-96.
- ¹⁵⁶ Romanski B, Zbikowska-Götz M, Kakol J, Sinkiewicz W. The immunologic response to tobacco antigens in smokers. VI. Phagocytosis of tobacco antigens by peripheral blood polymorphonuclear leucocytes studied by immunofluorescence. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1984; 12(4): 321-7.
- ¹⁵⁷ Perricone R, de Carolis C, de Sanctis G, Fontana L. Complement activation by cigarette smoke condensate and tobacco infusion. *Arch Environ Health* 1983; 38(3): 176-9.
- ¹⁵⁸ Becker CG, Van Hamont N, Wagner M. Tobacco, cocoa, coffee, and ragweed: cross-reacting allergens that activate factor-XII-dependent pathways. *Blood* 1981; 58(5): 861-7.
- ¹⁵⁹ Hugli TE, Muller-Eberhard HJ. Anaphilotoxins: C3a y C5a. *Adv Immunol* 1976; 26: 1-26.
- ¹⁶⁰ Martin RR, Warr GA. Cigarette smoking and human pulmonary macrophages. *Hospital Practice* 1977. 12: 97-103.
- ¹⁶¹ Gleich GJ, Welsh PW. Immunochemical and physicochemical properties of tobacco extracts. *Am Rev Resp Dis* 1979. 120: 995-1001.
- ¹⁶² Gleich GJ, Welsh PW, Yunginger JW, Hyatt RE, Catlett JB. Allergy to tobacco: an occupational hazard. *N Engl J Med* 1980; 302(11): 617-9.
- ¹⁶³ Lehrer SB, Wilson MR, Salvaggio JE. Immunogenic properties of tobacco smoke. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62(6): 368-70.
- ¹⁶⁴ Lehrer SB, Wilson MR, Salvaggio JE. Immunogenicity of tobacco smoke componentes in rabbits and mice. *Int Arch Allergy App Immunol* 1980; 62: 16-22.
- ¹⁶⁵ Stankus RP, Menon PK, Rando RJ, Glindmeyer H, Salvaggio JE, Lehrer SB. Cigarette smoke-sensitive asthma: challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82(3 Pt 1): 331-8.
- ¹⁶⁶ Menon P, Rando RJ, Stankus RP, Salvaggio JE, Lehrer SB. Passive cigarette smoke challenge studies: increase in bronchial hiperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89(2): 560-6.
- ¹⁶⁷ Ortega N, Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Alvarez MJ, Carrillo T. Tobacco allergy: demonstration of cross-reactivity with other members of Solanaceae family and mugwort pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82(2): 194-7.
- ¹⁶⁸ Harper DS, Cox R, Summers D, Butler W, Hagan L. Tobacco hypersensitivity and environmental tobacco smoke exposure in a pediatric population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(1): 59-61.
- ¹⁶⁹ Lee IW, Ahn SK, Choi EH, Lee SH. Urticarial reaction following the inhalation of nicotine in tobacco smoke. *Br J Dermatol* 1998; 138(3): 486-8.

- ¹⁷⁰ Bircher AJ, Howald H, Rufli TH. Adverse skin reactions to nicotine in a transdermal therapeutic system. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 230-6.
- ¹⁷¹ McGowan EM. Menthol urticaria. *Arch Dermatol* 1966; 94: 62-63.
- ¹⁷² Rappaport BZ, Hoffman MM. Urticaria due to aliphatic aldehydes. *JAMA* 1941; 116: 2656-9.
- ¹⁷³ Thyssen JP, Johansen JD, Menné T, Nielsen NH, Linneberg A. Effect of tobacco smoking and alcohol consumption on the prevalence of nickel sensitization and contact sensitization. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (1):27-33.
- ¹⁷⁴ Martínez RD; Moreno A. Inmunoglobulina A y antígenos del tabaco en pacientes neumópatas. *Alergia Méx* 1992; 39(5):106-12.
- ¹⁷⁵ Mittermann I, Voronin V, Heberle-Bors E, Valenta R. Identification of a villin-related tobacco protein as a novel cross-reactive plant allergen. *FEBS Letters* 2005; 579(17): 3807-13.
- ¹⁷⁶ Armentia A, Bartolomé B, Puyo M, Paredes C, Calderón S, Asensio T, Villar V, et al. Tobacco as an allergen in bronchial disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98(4): 329-36.
- ¹⁷⁷ Guerra F. Anatomía, fisiología y ultraestructura de las fosas nasales. En Negro JM, ed. *Rinitis Alérgica*. Barcelona; Edika Med: 1996. p. 100-13.
- ¹⁷⁸ Disponible desde Internet en: <http://emedicine.medscape.com/article/861242-overview>
- ¹⁷⁹ Montserrat JR, Fabra JM, Gras JR, Vergés J, Gañán L, Costey M, et al. Rinitis no alérgica y reacción vasomotora nasal. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003; 54 Supl 1: S1-20.
- ¹⁸⁰ Shusterman D. Toxicology of nasal irritants. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3(3): 258-65.
- ¹⁸¹ Monteseirín FJ, Prados M, Conde J. *Inmunopatología del eosinófilo*. Sevilla; Castillejo: 1994.
- ¹⁸² Mygind N. Nasal inflammation and anti-inflammatory treatment. Semantics or clinical reality. *Rhinology* 2001; 39(2): 61-5.
- ¹⁸³ Shao MX, Nadel JA. Neutrophil elastase induces MUC5AC mucin production in human airway epithelial cells via a cascade involving protein kinase C, reactive oxygen species, and TNF-alpha-converting enzyme. *J Immunol* 2005; 175: 4009-16.
- ¹⁸⁴ Svensson C, Andersson M, Greiff L, Alkner U, Persson CG. Exudative hyperresponsiveness of the airway microcirculation in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 942-50.
- ¹⁸⁵ Baraniuk JN, Mullol J. Inervación nasal y mecanismos neurógenos. En: Rinitis, rinosinusitis y poliposis nasal. Ponencia Oficial de la SEORL y PCF 2005. Mullol i Miret J, Montserrat i Gili JR eds. Badalona; Euromedice para Almirall; 2005. p: 233-60.
- ¹⁸⁶ Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1999; 389: 816-24. Disponible desde Internet en: http://mstp.northwestern.edu/m1jc_2003_2004/Caterina_Anoveros.pdf
- ¹⁸⁷ Cole P, Haight JS. Posture and the nasal cycle. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 95: 233-7.

- ¹⁸⁸ Eccles R. A role for nasal cycle in respiratory defense. *Eur Resp J* 1996; 9: 371-6.
- ¹⁸⁹ International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; 49 Suppl 19: S1-34.
- ¹⁹⁰ Mygind N. *Alergia nasal*. Cap 15. Barcelona; Salvat Editores: 1982.
- ¹⁹¹ Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. Declaración Europea de Consenso sobre Rinosinusitis y Poliposis Nasal. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 56 Supl 2: S2-4.
- ¹⁹² Bousquet et al. La rinitis alérgica y su impacto sobre el asma. ARIA Workshops report. *Alergol Inmunol Clin* 2003; 18 Supl 1: S73-4.
- ¹⁹³ Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 Suppl 5: S147-334.
- ¹⁹⁴ Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 193 Suppl: S3-5.
- ¹⁹⁵ van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy* 2005; 60: 1471-81
- ¹⁹⁶ Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008; 63 Sup 86: 8-160.
- ¹⁹⁷ Berger G, Marom Z, Ophir D. Goblet Cell Density of the Inferior Turbinates in Patients with Perennial Allergic and Nonallergic Rhinitis. *Am J Rhin* 1997; 11(3): 233-6.
- ¹⁹⁸ Bauchau V, Durham S. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; 24: 758-64.
- ¹⁹⁹ Jones AS. Non-allergic perennial rhinitis. *Biomed Pharmacoter* 1988; 42: 499-504.
- ²⁰⁰ Mølgaard E, Thomsen SF, Lund T, Pedersen L, Nolte H, Backer V. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults. *Allergy* 2007; 62(9): 1033-7.
- ²⁰¹ Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (6 Suppl 3): 7-12.
- ²⁰² Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 2: 3-10.
- ²⁰³ European Allergy White Paper: allergic diseases as a public health problem. Braine-l'Alleud: UCB Institute of Allergy, 1997.
- ²⁰⁴ Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:161-76.
- ²⁰⁵ Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-95.
- ²⁰⁶ Navarro A. Rinitis. En *Alergológica* 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid; Luzán 5 SA: 2006. p: 119-29.

- ²⁰⁷ Rinitis/Conjuntivitis. En: Alergológica. Factores epidemiológicos clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Laboratorio ALK Abelló eds. Madrid; NILO Industria Gráfica: 1995. p: 55-79.
- ²⁰⁸ Takafuji S, Nakagawa T. Air pollution and allergy. J Investig Allergol Clin Immunol 2000; 10(1): 5-10.
- ²⁰⁹ Togias A. Rhinitis and asthma; evidence for respiratory system integration. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(6): 1171-83.
- ²¹⁰ Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. Allergy 2003; 58: 691-706.
- ²¹¹ Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol 2002; 109(3): 419-25.
- ²¹² Linneberg A, Henrik N, Frølund L, Madsen F, Dirksen A, Jørgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: A prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. Allergy 2002; 57(11): 1048-52.
- ²¹³ Castillo JA, Mullol J. Comorbilidad de rinitis y asma en España (estudio RINAIR). Arch Bronconeumol 2008; 44 (11): 597-603
- ²¹⁴ Navarro A, Valero A, Juliá B, Quirce S. Coexistencia de asma y rinitis alérgica en pacientes adultos atendidos en consultas de alergología: Estudio ONEAIR. J Investig Allergol Clin Immunol 2008; 18(4): 233-8.
- ²¹⁵ Pipkorn U, Karlsson G, Enerbäck L. The cellular response of the human allergic mucosa to natural allergen exposure. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 1046-54.
- ²¹⁶ Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Cohen N, Cobo R, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. Rhinology 2007; 45 Suppl 20: S1-139.
- ²¹⁷ Bachert C, Hörmann K, Mösges R, Rasp G, Riechelmann H, Müller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. Allergy 2003; 58(3): 176-91.
- ²¹⁸ Baroody FM, Foster KA, Markaryan A, De Tineo M, Naclerio RM. Nasal ocular reflexes and eye symptoms in patients with allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100: 194-9.
- ²¹⁹ Caffarelli C, Savini E, Giordano S, Gianlupi G, Cavaghi G. Atopy in children with otitis media with efusión. Clin Exp Allergy 1998; 28(5): 591-6.
- ²²⁰ Dykewicz M, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Executive summary of the joint task force practice parameters on diagnosis and management of rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1998; 81: 463-8.
- ²²¹ Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy 1991; 21: 77-83.
- ²²² Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 163- 70.
- ²²³ Mercadal J, Soler R, de la Hoz B, Badía X, Benavides A, Lozano R, Roset M. Validación de la versión española del cuestionario de calidad de vida para pacientes con rinoconjunctivitis. Rev Clin Esp 2004; 204(3): 131-8.

- ²²⁴ Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life instrument. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 81-87.
- ²²⁵ Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 121-6.
- ²²⁶ Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993; 71(2):121-6.
- ²²⁷ Vuurman EF, van Veggel LM, Sanders RL, Muntjewerff ND, O'Hanlon JF. Effects of semprex-D and diphenhydramine on learning in young adults with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76(3):247-52.
- ²²⁸ Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis. *Treat Respir Med* 2005; 4 (6): 438-45.
- ²²⁹ Baiardini I, Braidò F, Caglia S, Canonica GW. Sleep disturbances in allergic diseases. *Allergy* 2006; 61: 1259-67.
- ²³⁰ Cockburn IM, Bailit HL, Berndt ER, Finkelstein SN. Loss of work productivity due to illness and medical treatment. *J Occup Environ Med* 1999; 41(11): 948-53.
- ²³¹ Smith TA, Patton J. Health surveillance in milling, baking and other food manufacturing operation—five years' experience. *Occup Med (Lond)* 1999; 49: 147-53.
- ²³² Malone DC, Lawson KA, Smith DH, Arrighi HM, Battista C. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 22-7.
- ²³³ Mackowiak J. The health and economic impact of rhinitis: a roundtable discussion. *Am J Managed Care* 1997; 3: S8-18.
- ²³⁴ Infectious Rhinosinusitis in Adults: Classification, Etiology and Management. International Sinusitis Advisory Board. *Ear Nose Throat J* 1997; 76(12 Suppl): S1-22.
- ²³⁵ Okuda M. Cost implication of allergic rhinitis. *Allergy Immunol* 1998; 5: 86-91.
- ²³⁶ Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116-34.
- ²³⁷ Dessi P, Allaert FA, Urbinelli R, Verriere JL. Medico-economic aspects of the Management of perennial allergic rhinitis in general medicine. *Allerg Immunol (Paris)* 1998; 30: 277-83.
- ²³⁸ Dalal AA, Stanford R, Henry H, Borah B. Economic burden of rhinitis in managed care: a retrospective claims data analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 23-9.
- ²³⁹ Antón E, Colás C, Montoro J, Dávila I, Dordal T, Fernández B, et al. Costes directos e indirectos de la rinitis alérgica en España. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20 Suppl 2: 48-9.
- ²⁴⁰ Howarth PH, Salagean M, Dokic D. Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease. *Allergy* 2000; 55 Suppl 64: S7-16.
- ²⁴¹ Howarth P. Allergic and non allergic rhinitis. En: Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, eds. *Middleton's textbook of allergy*. Philadelphia; Mosby: 2003. p.1391-1410.
- ²⁴² Venge P. Soluble markers of allergic inflammation. *Allergy* 1994; 49: 1-8.
- ²⁴³ Varela S, Subiza J, Subiza JL, Rodríguez R, García B, Jerez M, et al. Platanus pollen, an important unrecognized cause of pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (6): 748-54

- ²⁴⁴ Peláez A, Morales C. Rinitis alérgica. En: Peláez A, Dávila JI eds. Tratado de Alergología. Majadahonda; Ergon: 2007, p: 498-504.
- ²⁴⁵ Robinson C, Kalsheker NA, Srinivasan N, King CM, Garrot DR, Thompson PJ, et al. On the potential significance of the enzymic activity of mite allergens to immunogenicity. Clues to structure and function by molecular characterization. Clin Exp Allergy 1997; 27: 10-21
- ²⁴⁶ Stewart GA, Thompson PJ, McWilliam AS. Biochemical properties of aeroallergens: contributory factors in allergic sensitization? Pediatr Allergy Immunol. 1993; 4(4):163-72.
- ²⁴⁷ Musu T, Grégoire C, David B, Dandeu JP. The relationships between the biochemical properties of allergens and their immunogenicity. Clin Rev Allergy Immunol 1997; 15: 485-98.
- ²⁴⁸ Lacy P, Moqbel R. Immune effector functions of eosinophils in allergic airway inflammation. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001; 1(1): 79-84.
- ²⁴⁹ Svensson C, Andersson M, Persson CGA, Venge P, Alkner U, Pipkorn U. Albumin, bradykinins, and eosinophil cationic protein on the nasal mucosal surface in patients with hay fever during natural allergen exposure. J Allergy Clin Immunol 1990; 85: 828-33.
- ²⁵⁰ Monteseirín J, Chacón P, Vega A, Camacho MJ, Bonilla I, Guardia P, et al. ¿Es el neutrófilo una célula reguladora del eosinófilo en los procesos alérgicos mediados por la IgE? Alergol Inmunol Clin 2004; 19: 7-12.
- ²⁵¹ Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. Eur J Immunol 2003; 33(5): 1205-14.
- ²⁵² de Graaf-in't Veld C, Garrelds IM, van Toorenenbergen AW, van Wijk R. Nasal responsiveness to allergen and histamine in patients with perennial rhinitis with and without a late phase response. Thorax 1997; 52: 143-8.
- ²⁵³ Monteseirín FJ; Prados M, Conde J. Inmunopatología del eosinófilo. Sevilla; Castillejo: 1994.
- ²⁵⁴ Pastorello EA, Riario-Sforza GG, Incorvaia C, Segala M, Fumagalli M, Gandini R. Comparison of rhinomanometry, symptom score, and inflammatory cell counts in assessing the nasal late-phase reaction to allergen challenge. J Allergy Clin Immunol 1994; 93(1 Pt 1): 85-92.
- ²⁵⁵ Wilson SJ, Lau L, Howarth PH. Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis. Clin Exp Allergy 1998; 28: 220-7.
- ²⁵⁶ Howarth PH, Wilson S, Lau L, Rajakulasingam K. The nasal mast cell and rhinitis. Clin Exp Allergy 1991; 21 Suppl 2: S3-8.
- ²⁵⁷ Proud D, Bailey GS, Naclerio RM, et al. Tryptase and histamine as markers to evaluate mast cell activation during the responses to nasal challenge with allergen, cold, dry air, and hyperosmolar solutions. J Allergy Clin Immunol 1992; 89(6):1098-110.
- ²⁵⁸ Olivé Pérez A. Provocaciones nasales: puesta al día. Alergol Inmunol Clin 2005; 20: 116-26.
- ²⁵⁹ Mosimann BL, White MV, Hohman RJ, Goldrich MS, Kaulbach HC, Kaliner MA. Substance P, calcitonin gene-related peptide, and vasoactive intestinal peptide increase in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients. J Allergy Clin Immunol 1993; 92(1): 95-104.

- ²⁶⁰ Svensson C, Gronneberg R, Andersson M, Alkner U, Andersson O, Billing B, et al. Allergen challenge-induced entry of alpha 2-macroglobulin and tryptase into human nasal and bronchial airways. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 239-46.
- ²⁶¹ Prat J, Xaubet A, Mullol J, Plaza V, Picado C. Cell content and albumin concentration in nasal lavage from patients with rhinitis. *Ann Allergy* 1993; 70(2): 175-8.
- ²⁶² Van Toorenenbergen AW, Van Wijk RG, Vermeulen AM, Zijlstra FJ. Increase of albumin, eosinophil cationic protein, histamine, leukotrienes and mast cell tryptase in nasal lavage fluid after challenge with inhalant allergen extract. *Agents Actions* 1992; 36 Suppl C: C421-4.
- ²⁶³ Hellgren J, Karlsson G, Torén K. The Dilemma of Occupational Rhinitis. *Am J Respiratory Medicine* 2003; 2(4): 333-41.
- ²⁶⁴ Knani J, Campbell A, Enander I, Peterson CGB, Michel FB, Bousquet J. Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 880-9.
- ²⁶⁵ Monteseirín J, Bonilla I, Camacho MJ, Conde J, Sobrino F. IgE-dependent release of myeloperoxidase by neutrophils from allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(6): 889-92.
- ²⁶⁶ Dreborg S, Backman A, Basomba A, Bousquet J, Dieges P, Malling HJ. Skin tests used in type 1 allergy testing. Position Paper. Subcommittee on Skin Tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1989; 44 Suppl 10: S1-59.
- ²⁶⁷ Druce HM, Schumaker MJ. Nasal provocation challenge. The Committee on Upper Airway Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86(2): 261-4.
- ²⁶⁸ Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JGR, Frolund L, et al. Standardisation of nasal provocation tests. *Allergy* 1997; 52 Suppl 35: S26-32.
- ²⁶⁹ Atkison TP, Kaliner MA. Vascular mechanisms in rhinitis. En *Asthma and rhinitis*. Busse WW, Holgate ST eds. Londres; Blackwell: 1995. p: 777-90.
- ²⁷⁰ Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guideliness for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. *Rhinology* 2000; 38(1): 1-6.
- ²⁷¹ Howarth PH, Persson CG, Meltzer EO, Jacobson MR, Durham SR, Silkoff PO. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: S414-41.
- ²⁷² Martínez A, Roca-Ferrer J, Mullol J. Fisiopatología del epitelio nasosinusal. *Rev Rinol* 2006; 6: 15-21.
- ²⁷³ Belda J, Parameswaran K, Keith PK, Hargreave FE. Repeatability and validity of cell and fluid-phase measurements in nasal fluid: a comparison of two methods of nasal lavage. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(7): 1111-5.
- ²⁷⁴ Prat J, Xaubet A, J. Mullol, Plaza V, Masó M, Leonart R, et al. Immunocytologic analysis of nasal cells obtained by nasal lavage: a comparative study with a standard method of cell identification. *Allergy* 1993; 48(8): 587-91.
- ²⁷⁵ Jacobson MR, Juliusson S, Löwhagen O, Balder B, Kay AB, Durham SR. Effect of topical corticosteroids on seasonal increases in epithelial eosinophils and mast cells in allergic rhinitis: a comparison of nasal brush and biopsy methods. *Clin Exp Allergy* 1999 (29): 1347-55.

- ²⁷⁶ Rana DN, O'Donnell M, Malkin A, Griffin M. A comparative study: conventional preparation and ThinPrep 2000 in respiratory cytology. *Cytopathology* 2001; 12(6): 390-8.
- ²⁷⁷ Powe DG, Bonnín AJ, Jones NS. 'Entropy': local allergy paradigm. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 987-97.
- ²⁷⁸ Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston P, Homburger HA, Nelson HS, Ownby DR, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1077-84.
- ²⁷⁹ Williams PB. Usefulness of specific IgE antibody tests: a progress report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91:518-24.
- ²⁸⁰ Powe DG, Jones NS. Local mucosal immunoglobulin E production: does allergy exist in non allergic rhinitis? *Clin Exp Allergy* 2006; 36:1367-72.
- ²⁸¹ Venge P, Byström J, Carlson M, Håkansson L, Karawacjzyk M, Peterson C, et al. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(9): 1172-86.
- ²⁸² Castells M, Schwartz LB. Tryptase levels in nasal-lavage fluid as an indicator of the immediate allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 348-55.
- ²⁸³ Rasp G, Hochstrasser K. Tryptase in nasal fluid is a useful marker of allergic rhinitis. *Allergy* 1993; 48:72-74.
- ²⁸⁴ Kinhult J, Egestenw A, Benson M, Uddman R, Cardell LO. Increased expression of surface activation markers on neutrophils following migration into the nasal lumen. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1141-6.
- ²⁸⁵ Ricca V, Landi M, Ferrero P, Bairo A. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 54-7.
- ²⁸⁶ Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, Ferrie PJ. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 843-5.
- ²⁸⁷ Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantites of protein utilizing the principle of dye-binding. *An Biochem* 1976; 72: 248-54.
- ²⁸⁸ Normativa SEPAR: Espirometría forzada. Sanchís Aldás J, Casan P Castillo J, Gómez N, Palenciano L, Roca J. Revisada en 1998, Disponible desde Internet en: <http://www.separ.es/publicaciones/normativas.aspx>
- ²⁸⁹ Roca J et al. Spirometric reference values for a mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18: 101-2.
- ²⁹⁰ Bachert C, Gonsior E, Berdel D, Fuchs E, Gonsior E, Hofmann D, et al. Richtlinien für die Durchführung von nasalen Provokationstests mit Allergenen bei Erkrankungen der oberen Luftwege. *Allergologie* 1990; 13: 53-5.
- ²⁹¹ Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvåg SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(3 Suppl 1): S442-59.
- ²⁹² Hasegama M. Nasal cycle and postural variations in nasal resistance. *Ann Otol* 1982; 91: 112-4.
- ²⁹³ Greiff L, Pipkorn U, Alkner U, Persson CGA. The 'nasal pool' device applies controlled concentrations of solutes on human nasal airway mucosa and samples its surface exudations/secretions. *Clin Exp Allergy*. 1990; 20: 253-9.

- ²⁹⁴ Dati F, Schumann G, Thomas L, Aguzzi F, Baudner S, Bienvenu J, et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material (CRM 470). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 517-20.
- ²⁹⁵ Johansson SGO, Yman L. In Vitro Assays for Immunoglobulin E. *Clin Rev Allergy* 1988; 6(2): 93-139.
- ²⁹⁶ Leimgruber A, Peitrequin R, Mosimann B, Claeys M, Seppey M, Jaccard Y, et al. The Pharmacia CAP System: A new assay for specific IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 176.
- ²⁹⁷ Ahlstedt S. Mediators in Allergy Diagnosis. *Allergy Clin Immunol Int* 1998; 10(2): 37-44.
- ²⁹⁸ Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani AM, Van der Zwan JK, Van der Linden PWG. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systematic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 14(3): 190-204.
- ²⁹⁹ Vidal C, González A, Gude F. Evaluación de la elevación de la IgE. En: *Tratado de Alergología*. Eds. Peláez A, Dávila JJ. Madrid: Ergon; 2007. p: 88.
- ³⁰⁰ Coultas D. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. *Thorax* 1998; 53(5): 381-7.
- ³⁰¹ Weinrich D, Umdem BJ. Immunological regulation of synaptic transmission in isolated guinea pig autonomic ganglia. *J Clin Invest* 1987; 79: 1529-32.
- ³⁰² Fabra JM, Montserrat JR, Gras JR, Kolańczak K, Pujol A, Viza I. Rinomanometría. En: *Rinitis, rinosinusitis y poliposis nasal*. Ponencia oficial de la SEORL y PCF 2005. Eds. Mullol i Miret J, Montserrat i Gili JR. Badalona; Euromedice para Almirall; 2005. p: 347-57.
- ³⁰³ Lenders H, Pirsig W. Diagnostic value of acoustic rhinometry: patients with allergic and vasomotor rhinitis compared with normal controls. *Rhinology* 1990; 28(1): 5-16.
- ³⁰⁴ Scadding GK, Darby YC, Austin CE. Acoustic rhinometry compared with anterior rhinomanometry in the assessment of the response to nasal allergen challenge. *Clin Otolaryngol* 1994; 19(5): 451-4.
- ³⁰⁵ Boot JD, Chandoesing P, de Kam ML, Mascelli MA, Das MA, Gerth van Wijk R, et al. Applicability and reproducibility of biomarkers for the evaluation of anti-inflammatory therapy in allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; Vol 18(6): 433-42.
- ³⁰⁶ Puyo Gil LM. El tabaco como alérgeno en la patología obstructiva bronquial. Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid. 2008.
- ³⁰⁷ Armentia A, Duenas-Laita A, Bartolome B, Martin-Gil FJ, San Miguel A, Castrodeza JJ. Clinical significance of cross-reactivity between tobacco and latex. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010; 38(4): 187-96.
- ³⁰⁸ Denburg J, Blajchman J, Gauldie J, Horsewood P, Gill G, Thomson G, et al. Hypersensitivity to tobacco glycoprotein in human peripheral vascular disease. *Ann Allergy* 1981; 47(1): 8-13.
- ³⁰⁹ Peláez A. Diagnóstico *in vitro*. En: *Rinitis alérgica*. Ed. Negro Álvarez JM. Barcelona; Edika Med; 1996 p: 195-8.

- ³¹⁰ KleinJan A, Vinke JG, Severijnen LW, Fokkens WJ. Local production and detection of (specific) IgE in nasal B-cells and plasma cells of allergic rhinitis patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 491-7.
- ³¹¹ Stockli SS, Bircher AJ. Generalized pruritus in a patient sensitized to tobacco and cannabis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(4): 303-4.
- ³¹² Santos CE, Nascimento PH, Kalil JE, Morato FF. Inflammatory mediators in nasal lavage among school-age children from urban and rural areas in São Paulo, Brazil. *Sao Paulo Med J* 2004; 122 (5): 204-7.
- ³¹³ Bisgaard H, Gronborg H, Mygind N, Dahl L, Lndquist N, Venge P. Allergen induced increase of eosinophil-cationic protein in nasal lavage fluid. Effect of glucocorticoid budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 891-8.
- ³¹⁴ Marcucci F, Sensi LG, Migali E, Coniglio G. Eosinophil cationic protein and specific IgE in serum and nasal mucosa of patients with grass-pollen-allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001; 56: 231-6.
- ³¹⁵ Ciebiada M, Górski-Ciebiada M, DuBuske LM, Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97(5): 664-71.
- ³¹⁶ Ahlstrom-Emanuelsson CA, Greiff L, Andersson M, Persson CGA, Erjefä JS. Eosinophil degranulation status in allergic rhinitis: observations before and during seasonal allergen exposure. *Eur Respir J* 2004; 24: 750-7.
- ³¹⁷ Wang D, Clement P, Smits J, De Waele M, Derde MP. Correlations between complaints, inflammatory cells and mediator concentrations in nasal secretions in nasal challenge and during natural allergen exposure. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 278-85.
- ³¹⁸ Linder A, P. Venge P, Deuschl H. Eosinophil cationic protein and myeloperoxidase in nasal secretion as markers of inflammation in allergic rhinitis. *Allergy* 1987; 42: 583-90.
- ³¹⁹ Wang D, Smits J, Derde MP, Clement P. Concentrations of myeloperoxidase in nasal secretions of atopic patients after nasal allergen challenge and during natural allergen exposure. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110(1):85-90.
- ³²⁰ Miadonna A, Milazzo N, Lorini M, Sala A, Tedeschi A. Nasal neutrophilia and release of myeloperoxidase induced by nasal challenge with platelet activating factor: Different degrees of responsiveness in atopic and nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 947-54.
- ³²¹ Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF Jr, Meyers DA, Norman PS et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 597-602.
- ³²² Chalastras T, Nicolopoulou-Stamati P, Patsouris E, Eleftheriadou A, Kandiloros D, Yiotakis I, et al. Expression of substance P, vasoactive intestinal peptide and heat shock protein 70 in nasal mucosal smears of patients with allergic rhinitis: investigation using a liquid-based method. *J Laryngol Otolol* 2008; 122 (7): 700-6.
- ³²³ Graundez GS, Landgraf RG, Jankar S, Tribes A, Fonseca SG, Faé KG et al. The role of allergic rhinitis in nasal responses to sudden temperature changes. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(5): 1126-32.
- ³²⁴ Bascom R, Fitzgerald TK. A vasoconstrictor partially alters the nasal response to sidestream tobacco smoke. *J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A391.

-
- ³²⁵ Mc Cusker MT, Chung KF, Roberts NM, Barnes PJ. Effect of topical capsaicin on the cutaneous responses to inflammatory mediators and to antigen in man. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(6): 1118-24.
- ³²⁶ Lundberg JM, Saria A. Capsaicin-induced desensitization of airway mucosa to cigarette smoke, mechanical and chemical irritants. *Nature* 1983; 302: 251-3.
- ³²⁷ Lundberg JM, Lundblad L, Martling CR, Saria A, Stjärne P, Anggård A. Coexistence of multiple peptides and classic transmitters in airway neurons: functional and pathophysiologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(6 Pt 2): 16-22.
- ³²⁸ Herberth G, Dägelmann C, Weber A, Röder S, Giese T, Krämer U, et al. Association of neuropeptides with Th1/Th2 balance and allergic sensitization in children. *Clin Exp Allergy* 2006; 36 (11): 1408-16.
- ³²⁹ Rasp G, Thomas PA, Bujía J. Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic and non-allergic rhinitis measured by eosinophil cationic protein levels in native nasal fluid and serum. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(12): 1151-6.